

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017_087

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

22-07-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Mylotarg i henhold til bestilling ID2017_087, *Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Bakgrunn

Mylotarg er et legemiddel til behandling av nydiagnostisert CD33-positiv akutt myelogen leukemi (AML), i kombinasjon med kjemoterapi. Den generelle kliniske effekten ved behandling av AML er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Hvert år diagnostiseres det om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge, og det estimeres at rundt 80 av disse kan være aktuelle for metoden.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Relativ effekt og sikkerhet av gemtuzumab ozogamicin i kombinasjon med cytarabin og daunorubicin, sammenlignet med behandling med cytarabin og daunorubicin alene, er dokumentert gjennom den randomiserte kontrollerte studien ALFA-0701. Legemiddelverket anser studien for å være hensiktsmessig og relevant som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen, og at effekten er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at AML er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at AML for denne populasjonen behandlet med standard kjemoterapibehandling med cytarabin og daunorubicin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9-10 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (basert på maks. AUP ekskl.mva for Mylotarg og gjeldende priser for andre legemidler i analysen, både maks AUP og LIS priser ekskl.mva)) er merkostnad for gemtuzumab ozogamicin (GO/Mylotarg) i kombinasjon med daunorubicin (DNR) og cytarabine (AraC) sammenlignet med DNR og AraC alene:

485 792 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

355 438 NOK per vunnet leveår.

BudsjettkonsekvenserKonklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 35 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP inkl. mva). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Mylotarg i henhold til bestilling ID2017_087, *Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Pasientgrunnlag i Norge

Pfizer estimerer at det i Norge er om lag 80 pasienter årlig med indikasjon for kombinasjonsbehandling med Mylotarg. I denne pasientgruppen vil det trolig være aktuelt at en del av pasientene deltar i kliniske studier, og legges dette til grunn vil pasientantallet aktuelle for metoden være noe lavere.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at akutt myelogen leukemi er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at AML for denne populasjonen behandlet med standard behandlingsregime med cytarabin og daunorubicin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9-10 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Initialt (induksjonsbehandling) behandles AML med ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Et vanlig behandlingsregime er 3+7-regimet som består av 3 dager med cytotoxisk antibiotika av antrasyklintypen (daunorubicin (DNR) eller idarubicin) kombinert med 7 dager behandling med cytarabin. Pasienter i remisjon mottar konsoliderende behandling som består av flere runder kjemoterapi (kombinasjoner eller monoterapi), og eventuelt allogen stamcelletransplantasjon.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Relativ effekt og sikkerhet av gemtuzumab ozogamicin som tillegg til behandling med AraC og DNR, sammenlignet med behandling med AraC og DNR alene, er dokumentert gjennom den randomiserte kontrollerte studien ALFA-0701. Tillegg av gemtuzumab ozogamicin økte median hendelsesfri overlevelse (primært endepunkt) statistisk signifikant sammenlignet med standard kombinasjonsbehandling, fra 9,5 måneder til 17,3 måneder (HR 0,56; 95% KI [0,42 – 0,76], investigator assessed). Legemiddelverket anser studien for å være hensiktsmessig og tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen.

Sikkerhet

I den relevante kliniske studien var de vanligste bivirkningene infeksjoner og blødninger i begge behandlingsarmene. Noe høyere forekomst av alvorlige blødninger og VOD (venookklusiv leversykdom) i intervensjonsarmen.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene er som i søker/produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Endret gjennomsnittlig alder i modellen fra 61,5 år til 68 år
- Endret dosering under andre induksjonsrunde slik at den er i tråd med doseringene i ALFA-0701 og godkjent preparatomtale
- Oppdatert til gjeldende legemiddelpriser eller endret til LIS-priser der aktuelt
- Endret kostnaden per liggedøgn til 5000 NOK per døgn basert på DRG-vekten for akutt leukemi
- Endret de månedlige kostnadene etter HSCT i tråd med kilden firmaet henviser til
- Ekskludert kostnader til helsetjenester for perioder hvor det samtidig er modellert døgnkostnader for innleggelse på sykehus.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av gemtuzumab ozogamicin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse

	GOi kombinasjon med DNR og AraC	DNR og AraC	Differanse
Totale kostnader	1 544 449	1 359 738	184 711
Derav kostnader til induksjonsbehandling	542 305	298 748	243 558
Totale QALYs	3,65	3,27	0,38
Totale leveår	5,10	4,58	0,52
Merkostnad per vunnet QALY			485 792
Merkostnad per vunnet leveår			355 438

I Legemiddelverkets hovedanalyse, med dagens legemiddelpriser (basert på maks. AUP ekskl.mva for Mylotarg og gjeldende priser for andre legemidler i analysen, både maks AUP og LIS priser ekskl.mva) er merkostnad for gemtuzumab ozogamicin (GO/Mylotarg) i kombinasjon med DNR og AraC sammenlignet med DNR og AraC alene:

485 792 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

355 438 NOK per vunnet leveår

Pfizers basecase-analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	GO i kombinasjon med DNR og AraC	DNR og AraC	Differanse
Totalt kostnader	2 989 084	2 953 837	35 246
Derav legemiddelkostnader Til induksjonsbehandling	1 186 000	938 000	248 000
Totalt QALYs	4,33	3,87	0,46
Totalt leveår	5,92	5,31	0,61
Merkostnad per vunnet QALY			76 789
Merkostnad per vunnet leveår			57 490

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 35 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP inkl. mva) dersom det legges til grunn at 80 pasienter er aktuelle for behandlingen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Det er ikke antatt at det vil være forskjeller i budsjettvirkningene utover de direkte legemiddelkostnadene.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Det er ikke antatt at det vil være forskjeller i budsjettvirkningene utover de direkte legemiddelkostnadene.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse, med dagens legemiddelpriser (basert på maks. AUP ekskl. mva for Mylotarg og gjeldende priser for andre legemidler i analysen, både maks AUP og LIS priser ekskl. mva) er merkostnad for behandling med GO som tillegg til standard kjemoterapi, sammenlignet med standard kjemoterapi alene, 485 792 NOK/ QALY. Det er noe usikkerhet knyttet til parametrisering og fremskriving av nytte ved behandlingen. Særlig gjelder dette usikkerhet rundt morbiditet og mortalitet for overlevelse av «funksjonelt kurerte» pasienter, samt langsiktig effekt av GO på totaloverlevelse for pasientgruppen. Legemiddelverket vurderer imidlertid at den totale usikkerheten i resultatene er på et akseptabelt nivå.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE.....	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 PROBLEMSTILLING	12
1.2 AKUTT MYELOGEN LEUKEMI.....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV AKUTT MYELOGEN LEUKEMI	14
1.4.1 <i>Behandling med gemtuzumab ozogamicin</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med daunorubicin (DNR)</i>	16
1.4.5 <i>Behandling med cytarabin (AraC)</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO	23
3.1 PASIENTPOPULASJON	23
3.2 INTERVENSJON.....	26
3.3 KOMPARATOR.....	29
3.4 UTFALLSMÅL.....	31
3.4.1 <i>Effekt</i>	31
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	39
3.4.3 <i>Helsenytt/ helsetap</i>	41
4 ØKONOMISK ANALYSE	45
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	45

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	48
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	49
4.2	RESULTATER.....	52
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	52
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	52
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	54
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	55
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	56
6	OPPSUMMERING.....	57
	REFERANSER.....	60
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	64
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	68
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	68
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	68
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	69
	A.1.4 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	69
	A.1.5 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	70
	A.1.6 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten</i>	70
	APPENDIKS3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	71
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PFIZER.....	75

LOGG

Bestilling:	ID2017_087, Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Pfizer
Preparat:	Mylotarg
Virkestoff:	Gemtuzumab ozogamicin
Indikasjon:	I kombinasjon med daunorubicin og cytarabin ved nydiagnostisert CD33-positiv AML, med unntak av APL
ATC-nr:	L01XC05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23-10-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-08-2018
Klinikere kontaktet for første gang	13-11-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-06-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	1. 09-11-2018 2. 11-01-2019 3. 08-02-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	1. 19-11-2018 2. 29-01-2019 3. 13-02-2019
Rapport ferdigstilt:	22-07-2019
Saksbehandlingstid:	343 dager hvorav 33 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 310 dager.
Saksutredere:	Ingrid Albert Camilla Hjelm Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Yngvar Fløisand, OUS Rikshospitalet Håkon Reikvam, Haukeland universitetssykehus
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AIC	Akaike informasjonskriterium
AML	Akutt myelogen leukemi
APT	Absolutt prognosetap
AraC	Cytarabin
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian informasjonskriterium
CR	Komplett remisjon
CRp	Komplett remisjon med inkomplett blodplate recovery
DNR	Daunorubicin
EFS	Hendelsesfri overlevelse
GO	Gemtuzumab ozogamicin
GVHD	Transplantat-mot-pasientreaksjon (eng: graft versus host disease)
HOVON/SAKK	Nederlandsk/sveitsisk samarbeidsgruppe mellom Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (Hovon) og Swiss group for clinical cancer research (SAKK)
HSC	Hematopoietisk stamcelle
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INV (-vurdert)	Investigator; ublindet vurdering gjort av utprøver
IRC (-vurdert)	Independent review committee; blindet vurdering gjort av en uavhengig komité
KM	Kaplan-Meier
MCM	Mixture cure model; kurmodell
mITT	Modifisert intention-to-treat
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hazard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RFS	Overlevelse uten tilbakefall
SCT	Stamcelletransplantasjon
VOD	Venookklusiv leversykdom

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. Disse tre kriteriene vurderes samlet og veies opp mot hverandre. I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av gemtuzumab ozogamicin (GO) i kombinasjon med standard intensiv kjemoterapibehandling med cytarabin (AraC) og daunorubicin (DNR) for behandling av nydiagnostisert CD33-positiv akutt myelogen leukemi. Metodevurderingen er gjort med bakgrunn i dokumentasjon innsendt av Pfizer i henhold til bestilling ID2017_087.

1.2 AKUTT MYELOGEN LEUKEMI

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der udifferensierte myeloblaster i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte proliferasjonen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale erytrocytter, leukocytter og trombocytter, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Det skilles mellom de novo AML hvor patogenesen stort sett er ukjent, og sekundær AML (et mindretall av pasientene) hvor sykdommen oppstår som følge av cytotoksisk behandling eller progresjon av en annen sykdom. Denne metodevurderingen gjelder de novo AML. Selv om det som regel ikke er noen klar årsak for utviklingen av AML, er det kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cytostatikabruk eller benzen (sigarett røyking) kan være medvirkende faktorer. Uten behandling er prognosen svært dårlig, og de fleste pasienter vil dø innen et år etter at diagnosen er stilt (1).

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne myeloide celler kan tilskrives ulike genetiske avvik i hematopoietiske progenitorceller som endrer de normale mekanismene for cellevekst, proliferasjon og differensiering (2). Hvilke avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Immunfenotyping, samt cytogenetisk og molekylærpatologisk utredning av leukocytter i blod og beinmarg bør skje så raskt som mulig etter diagnose/ ved mistanke om AML-diagnose (3). Dette for å avklare myeloblastenes linjetilhørighet og differensieringsgrad, samt for å kunne plassere pasientene i ulike prognostiske grupper basert på hvilke spesifikke genetiske avvik som foreligger. Genetiske og molekylærgenetiske avvik inngår i ELN-klassifiseringen over avvik med prognostisk utsagnskraft, samt HOVON/SAKKs risikogruppering (4). Ved immunfenotyping får en oversikt over hvilke antigener som uttrykkes. Et av antigenene som kartlegges er CD33, et sialinsyreavhengig adhesjonsprotein som uttrykkes av normale myeloide celler i tidlige utviklingstrinn samt myelogene leukemiske blastceller, men som ikke er å finne på normale hematopoietiske stamceller. CD33 kan slik være target for målrettet kreftbehandling med antigen-baserte legemidler (2, 5).

Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (4). Pfizer estimerer at det i Norge vil være om lag 80 pasienter årlig med de novo CD33-positiv AML som er kandidater for intensiv kjemoterapi. I denne pasientgruppen vil det trolig være

aktuelt at en del av pasientene deltar i kliniske studier, og legges dette til grunn vil pasientantallet aktuelle for metoden være noe lavere. Pfizer har på grunn av dette lagt til grunn av 24 pasienter vil være aktuelle for metoden årlig. Legemiddelverket legger til grunn 80 pasienter i budsjettberegningene, men vil også vise budsjettestimat basert på Pfizers anslag. Se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med Med AML. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling med AraC og DNR i kombinasjon tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9-10 QALY.

1.4 BEHANDLING AV AKUTT MYELOGEN LEUKEMI

1.4.1 Behandling med gemtuzumab ozogamicin

- *Indikasjon*

Gemtuzumab ozogamicin (GO) er indisert for kombinasjonsbehandling med daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) til behandling av pasienter fra 15 år og eldre med tidligere ubehandlet de novo CD33-positiv akutt myelogen leukemi (AML), med unntak av akutt promyelocytisk leukemi (APL).

- *Virkningsmekanisme*

GO er et konjugat av et humanisert antistoff mot CD33 og det cytotoksiske agenset N-acetyl-gamma-kalikeamicin. Antistoffdelen binder spesifikt til CD33-antigenet, et protein som uttrykkes på overflaten av normale myelogene celler i tidlige utviklingstrinn samt myelogene leukemiske blastceller, men som ikke er å finne på normale hematopoietiske stamceller. Det antas at antitumoreffekten av GO medieres via internalisering av GO-CD33-komplekset etter binding til tumorceller, etterfulgt av intracellulær frigjøring av den cytotoksiske substansen. Dette induserer brudd i dobbeltrådet DNA, cellesyklusarrest og apoptotisk celledød.

- *Dosering*

Ved *induksjonsbehandling* er anbefalt dosering 3 mg/m²/dose (opptil maksimalt ett hetteglass á 5 mg) gitt som infusjon over 2 timer på dag 1, 4 og 7, i kombinasjon med DNR 60 mg/m²/dag, gitt som en infusjon over 30 minutter på dag 1 til dag 3, og AraC 200 mg/m²/dag gitt ved kontinuerlig infusjon på dag 1 til dag 7. GO skal ikke administreres under en eventuell andre runde med induksjonsbehandling.

Ved *konsolideringskur* (inntil 2 runder) er anbefalt dosering 3 mg/m²/dose GO gitt som infusjon over 2 timer på dag 1 av behandlingen, i kombinasjon med intravenøs DNR (60 mg/m² gitt 1 dag [første behandlingskur] eller 2 dager [andre behandlingskur]) i kombinasjon med intravenøs AraC (1000 mg/m² per 12 timer, gitt som en infusjon over 2 timer på dag 1 til dag 4).

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling er blødning og infeksjon. Klinisk relevante alvorlige bivirkninger rapportert i kombinasjonsstudien var levertoksisitet, inkludert VOD/SOS (3,8 %), alvorlig blødning (9,9 %), alvorlig infeksjon (41,2 %) og tumorlysesyndrom (1,5 %). I monoterapi studier omfattet klinisk relevante alvorlige bivirkninger også infusjonsrelaterte reaksjoner (2,5 %), trombocytopeni (21,7 %) og nøytropeni (34,3 %).

Det henvises for øvrig til preparatomtale for behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Retningslinjer for behandling av AML er beskrevet i *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer* (4). Innenfor sykdomsgruppen AML skilles det mellom akutt promyelocytisk leukemi (APL) og ikke-APL. APL har spesielle genetiske avvik og krever spesiell håndtering og annen behandling enn andre AML-typer. Her brukes begrepet AML for ikke-APL variantene. Behandlingen består i hovedsak av tre faser:

- Induksjonsbehandling
- Konsoliderende behandling
- Behandling ved residiv eller refraktær sykdom

Initialt (induksjonsbehandling) behandles AML med ulike kombinasjoner av kjemoterapi, og målet er å oppnå komplett remisjon av sykdommen. Behandlingen bør starte så raskt som mulig og senest innen fem døgn etter at diagnosen er stilt. Pasientens alder, komorbiditet og generelle tilstand er styrende for dosering og varighet av behandling, da det for å oppnå komplett remisjon må gis cytostatika med så høy doseintensitet at det kan oppstå livstruende komplikasjoner. Induksjonsbehandlingen består ofte av 3 dager med cytotoksisk antibiotika av antrasyklintypen (DNR eller idarubicin) kombinert med 7 dager behandling med AraC (3+7-regimet). Antrasyklindosen avhenger av pasientens alder og generelle allmenntilstand (generelt ≥ 60 mg/m²/d DNR eller 90 mg/m²/d idarubicin for pasienter opp til 65 år, og 60 mg/m²/d DNR for pasienter 66-80 år), mens anbefalt dosering av AraC er 200 mg/m²/døgn uavhengig av alder.

Pasienter i remisjon mottar konsoliderende behandling med mål om å eliminere gjenværende sykdom og redusere antall leukemiske celler til et så lavt nivå at langtids sykdomsfri overlevelse kan være mulig. Behandlingen består av kjemoterapi (kombinasjoner eller monoterapi), og/eller allogene stamcelletransplantasjon (SCT) hos noen av pasientene. Flere runder med konsoliderende cytostatisk behandling er vanlig, valgt ut fra bl.a alder og prognosevurdering hos den individuelle pasient i henhold til ulike behandlingsregimer beskrevet i retningslinjene. Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes for pasienter opp til 70-75 år. Dette gjelder særlig pasienter med intermedieær eller ugunstig prognose, da pasienter i gunstig prognosegruppe vanligvis ikke er aktuelle for transplantasjon i første remisjon. Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon er, selv hos yngre pasienter, forbundet med en transplantasjonsrelatert mortalitet på 15-20%.

Ved tilbakefall eller refraktær sykdom (svarer ikke på standard behandling), kan ulike terapiregimer beskrevet i retningslinjene forsøkes, valgt ut fra alder, komorbiditet og sykdomsforløp. For denne gruppen av pasienter vil som regel allogene stamcelletransplantasjon være eneste mulighet for kurasjon, og målet med øvrig behandling er gjerne å nå CR for å kunne bli aktuell for transplantasjon.

Intensiv kjemoterapibehandling fører til 2-4 ukers beinmargsaplasti, og pasienter behøver regelmessige transfusjoner av erythrocytter og blodplater i tiden etter behandling. Det vil også ofte være behov for støttende intravenøs behandling med bredspektret antibiotika, behandling av soppinfeksjoner, kvalmeprofylakse og total parenteral ernæring.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er induksjonsbehandling og konsolidering med et antracyklin (DNR eller idarubicin) og AraC. Det fremkommer ikke i nasjonale retningslinjer at et av disse antracyklinene er foretrukket eller mer utstrakt i bruk enn det andre. GO er indisert som tillegg til DNR og AraC, og firma har sendt inn en kostnadseffektivitetsanalyse der denne kombinasjonen sammenlignes med kombinasjonsbehandling med DNR og AraC alene. Legemiddelverket anser komparatoren som tilstrekkelig for metodevurderingen.

1.4.4 Behandling med daunorubicin (DNR)

- *Indikasjon*
Som del av et kombinasjonsregime er DNR indisert til behandling av akutt lymfatisk leukemi hos barn eller til behandling av akutt myelogen leukemi
- *Virkningsmekanisme*
DNR er et cytotoxisk antibiotikum av antracyklintypen, som blant annet hemmer DNA- og RNA-syntesen gjennom å stabilisere DNA-topoisomerase II-komplekset. Trigger kløyving av DNA.
- *Dosering*
Individuell dosering for voksne pasienter avhengig av respons og toleranse, i tråd med anbefalinger i gjeldende spesialprotokoller og retningslinjer. Totaldosen over en periode på fem måneder bør ikke overstige 30 mg/kg. Administreres som intravenøs infusjon.
- *Bivirkninger*
Svært vanlige ($\geq 1/10$) bivirkninger ved behandling med DNR er alvorlige infeksjoner, benmargssvikt og benmargsdepresjon. Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) inkluderer gastrointestinale bivirkninger som slimhinneulcerasjoner, stomatitt og diaré, hjerte/kar-bivirkninger som doseavhengig kardiotoxisitet, EKG-forandringer, hudplager som reversibel alopesi, eksantem og vevsnekroser ved ekstravasasjon, samt rød misfarging av urin. Sekundær leukemi kan oppstå som følge av behandling, men er mer vanlig når DNR blir brukt i kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler.

Det henvises til preparatomtale for utfyllende informasjon om behandling med DNR (Cerubidin) (6).

1.4.5 Behandling med cytarabin (AraC)

- *Indikasjon*
AraC er indisert til induksjon av remisjon ved akutt myelogen leukemi hos voksne og til annen akutt leukemi hos voksne og barn.
- *Virkningsmekanisme*
AraC er en pyrimidinnukleosidanalogue som hemmer syntesen av DNA i S-fasen av cellesyklusen. Legemidlet har også antivirale og immunsuppressive egenskaper.
- *Dosering*
Individuell dosering for voksne pasienter avhengig av respons og toleranse, i tråd med anbefalinger i gjeldende spesialprotokoller og retningslinjer. Gis ofte som del av

kombinasjonsbehandling. Administreres som intravenøs infusjon, intravenøs injeksjon eller subkutan injeksjon.

- *Bivirkninger*

Bivirkningene er doseavhengige, og gastrointestinale plager som dysfagi, abdominal smerte, kvalme, oppkast, diaré, oral/anal betennelse eller ulcerasjon er mest vanlige. AraC er toksisk for benmargen og bivirkninger i blod og lymfatiske organer (anemi, megaloblastose, leukopeni, trombocytopeni) er vanlig. CNS-toksisitet med cerebellar eller cerebral påvirkning med nedsatt bevissthetsnivå, dysartri og nystagmus er vanlig ved høye doser av AraC. Andre vanlig bivirkninger inkluderer anoreksi, hyperurikemi, reversibel hemoragisk konjunktivitt, keratitt, økte enzymnivåer i lever, erytem, bulløs dermatitt, urtikaria, vaskulitt, alopeci, nedsatt nyrefunksjon og urinretensjon.

Det henvises til preparatomtale for utfyllende informasjon om behandling med AraC (Cytarabin) (7).



2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Den pivotale studien som ligger til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse, ALFA-0701 (8, 9), dokumenterer klinisk effekt og sikkerhet av GO når gitt som tillegg til intensiv kjemoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet de novo AML. Dette var en ublidet, multisenter, fase 3, randomisert kontrollert studie. Firma har også sendt inn en metaanalyse av Hills et al. (10) på individuelle pasientdata fra fem randomiserte kontrollerte studier hvor GO ble gitt som tillegg til intensiv kjemoterapi hos voksne pasienter med tidligere ubehandlet AML, som støtter opp om data fra ALFA-0701.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Direkte sammenlignende studie

Den randomiserte kontrollerte studien ALFA-0701 er presentert i Tabell 3.

Tabell 3 Oversikt over den innsendte direkte sammenlignende studien (ALFA-0701)

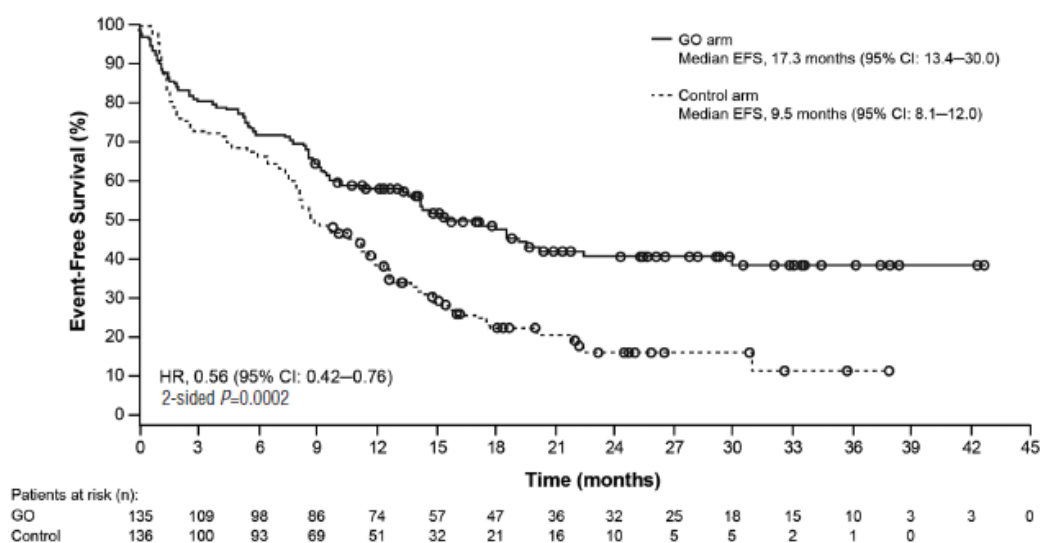
Studie	ALFA-0701 (8, 9) NCT00927498
Populasjon	Pasienter 50-70 år (median alder 62 år) med tidligere ubehandlet de novo AML (N=271) Pasienter med APL, AML som følge av MDS eller sekundær AML ble ekskludert fra studien.
Intervensjon	GO i kombinasjon med intensiv kjemoterapi 1. Induksjon: 3+7 DNR 60 mg/m ² + AraC 200 mg/m ² + GO 3 mg/m ² dag 1, 4, 7 2. Konsolidering: DNR 60 mg/m ² i 1 dag (kur 1) eller 2 dager (kur 2) + AraC 1 g/m ² x2 dag 1-4 + GO 3 mg/m ² dag 1
Sammenligning/ kontrollarm	Intensiv kjemoterapi 1. Induksjon: 3+7 DNR 60 mg/m ² + AraC 200 mg/m ² 2. Konsolidering: DNR 60 mg/m ² i 1 dag (kur 1) eller 2 dager (kur 2) + AraC 1 g/m ² x2 dag 1-4
Primært utfallsmål	Hendelsesfri overlevelse (EFS)
Sekundære utfallsmål	Andel CR og CRp Totaloverlevelse (OS) Overlevelse uten tilbakefall (RFS) Sikkerhet
Bivirkninger (AEs)	Prospektiv analyse av AEs i hht en predefinert liste over bivirkninger grad 3 og 4, samt retrospektiv analyse av AEs av spesiell interesse (bl.a blødninger, alvorlig infeksjon, VOD, bivirkninger som ledet til permanent diskontinuasjon av studien)

APL, akutt promyelocytisk leukemi; MDS, myelodysplastisk syndrom; GO, gemtuzumab ozogamicin; DNR, daunorubicin; AraC, cytarabin; CR, komplett remisjon; CRp, komplett remisjon med inkomplett blodplate recovery; VOD, venookklusiv leversykdom

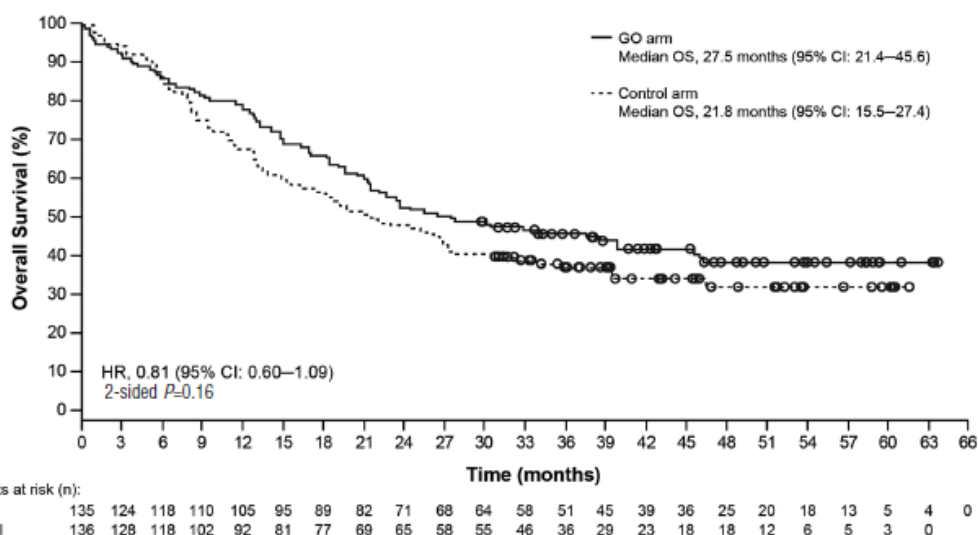
Resultater etter 2 år (vurdert av utprøver, ublindet) ble først publisert av Castaigne et al. i 2012 (8), og siden supplert med retrospektive analyser av hendelsesfri overlevelse (EFS) gjort av en blindet uavhengig komité, samt analyser av totaloverlevelse (OS) og sikkerhetsdata basert på lengre oppfølgingstid (9). Median oppfølgingstid var da 47,6 måneder i GO-armen og 41,0 måneder i kontrollarmen (data cut-off 30. april 2013). Pasienter ble analysert innenfor den gruppen de var blitt randomisert til, med mindre samtykke ble trukket tilbake før behandlingsstart (MITT-populasjon, 271 pasienter).

Behandling med GO som tillegg til intensiv kjemoterapi økte median EFS (primært endepunkt) statistisk signifikant sammenlignet med standard kombinasjonsbehandling, fra 9,5 måneder til 17,3 måneder (HR 0,56 [0,42 – 0,76]) når effekten ble vurdert av utprøver, og fra 8,5 til 13,6 (HR 0,66 [0,49 – 0,89]) når vurderingen ble gjort av blindet uavhengig komité, Figur 1.

Sekundære endepunkter var komplett remisjon (CR), overlevelse uten tilbakefall (RFS) og totaloverlevelse (OS). Det ble observert en numerisk, men ikke statistisk signifikant, større andel av pasienter som oppnådde CR eller CRp (CR med inkomplett blodplate recovery) etter induksjonsbehandling blant pasienter som fikk GO som tillegg til kjemoterapi (81,5 % vs 73,5 %). Median RFS økte fra 11,4 måneder i komparatorarm til 28 måneder i intervensjonsarm (HR 0,53 [0,36 – 0,76]), mens det ble observert en økning i median totaloverlevelse fra 21,8 til 27,5 måneder som ikke nådde statistisk signifikans (HR 0,81 [0,60 – 1,09]), Figur 2. Subgruppeanalyser indikerte at GO ikke har den samme effektfordelen for pasienter med ugunstig cytogenetisk profil kontra pasienter med gunstig eller intermediaær cytogenetisk profil, men svært begrenset pasientgrunnlag gjør at resultatene bør tolkes med varsomhet. Metaanalysen Hills et al. støtter imidlertid opp om denne konklusjonen (10).



Figur 1: Hendelsesfri overlevelse (EFS), INV-vurdert



Figur 2: Totaloverlevelse (OS)

Metaanalyse Hills et al. (10)

Firma har også sendt inn en metaanalyse på individuelle pasientdata fra fem randomiserte kontrollerte studier hvor GO ble gitt som tillegg til intensiv kjemoterapi hos voksne pasienter med tidligere ubehandlet AML. Studier inkludert i den innsendte metaanalysen er presentert i

Tabell 4.

Randomiserte kontrollerte studier der GO ble gitt som tillegg til den første runden med intensiv kjemoterapi hos AML-pasienter ≥ 15 år, og hvor data var tilgjengelig per mai 2013 ble identifisert. Studiene måtte inkludere pasienter med nylig diagnostisert og tidligere ubehandlet AML (de novo eller sekundær) eller høy-risiko MDS, og GO måtte bli gitt som tillegg til et intensivt induksjonsregime. Studier som inkluderte pasienter med APL, eller hvor mindre intensive behandlingsregimer ble benyttet, ble ekskludert. Det ble primært søkt etter studier i PubMed, men det opplyses om at det i tillegg ble sjekket opp med MT-innehaver at alle studier der GO hadde blitt brukt var blitt identifisert. Utover en beskrivelse av inklusjons- og eksklusjonskriterier, er ikke studieseleksjon videre dokumentert i publikasjonen (f.eks ved hjelp av PRISMA flytskjema).

Individuelle pasientdata ble innhentet og analysert for 3325 randomiserte pasienter (median alder 58). Metaanalysen rapporterer om en signifikant bedring i OS hos pasienter som fikk tillegg av GO for studiepopulasjonen som helhet, samt i subpopulasjonen av pasienter med gunstig eller intermedieær cytogenetisk profil, men ikke for pasienter med ugunstig cytogenetisk profil.

Tabell 4: Oversikt over studiene inkludert i den innsendte metaanalysen (10)

Trial	Dates of recruitment	Number of patients included	Eligibility criteria	Median age of included patients (range)	Cytogenetic grouping (MRC 2009) [*]	Chemotherapy given	Dose/schedule of GO	Median follow-up for survival	Last follow-up (publication)	Last follow-up (meta-analysis)
MRC AML15	2002-2006	1099	AML, either de Novo or secondary. Usually aged <60	50 (15-71)	Fav: 133(15%) Int: 565 (63%) Adv: 196 (22%) Unk: 205	DA (3+10, 3+8) or ADE (3+10+5, 3+8+5) or FLAG-Ida	3mg/m ² on day 1 of chemotherapy	86.0 months	January 2009	March 2013
SWOG-0106	2004-2009	595	De Novo AML. Aged 18-60	47 (18-60)	Fav: 72 (17%) Int: 283 (67%) Adv: 67 (16%) Unk: 173	DA (3+7) + G-CSF/GM-CSF	6mg/m ² on day 4 of chemotherapy	55.2 months	February 2013	June 2013
NCRI AML16	2006-2010	1115	AML, either de Novo or Secondary or high risk MDS. Usually aged 60+	67 (51-84)	Fav: 33(4%) Int: 576 (66%) Adv: 264 (30%) Unk: 242	DA (3+10, 3+8) or Daunorubicin (d, 1,3, 5)/Clofarabine (d 1-5)	3mg/m ² on day 1 of chemotherapy	45.5 months	July 2011	March 2013
GOELAMS AML2006IR	2007-2010	238	De Novo AML, aged 18-60	50.5 (18-60)	Fav: 0 (0%) Int: 224 (100%) Adv: 0 (0%) Unk: 14	DA (3+7)	6mg/m ² on day 4 of chemotherapy	39.3 months	unpublished	January 2013
ALFA-0701	2008-2010	278	De Novo AML aged 50-70	62 (50-70)	Fav: 9 (4%) Int: 179 (73%) Adv: 57 (23%) Unk: 33	DA (3+7)	3mg/m ² d 1,4,7 up to 5mg per dose	24.1 months	August 2011	August 2011

^{*} proportions exclude those with unknown or undetermined cytogenetics. All trials were open-label, centrally randomised and had OS as primary endpoint – thus viewed as at low risk of bias.

Studier som pågår

Pfizer opplyser om at det ikke pågår noen studier av relevans for metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

I den direkte sammenlignende studien ALFA-0701 vurderes effekt og sikkerhet av GO som tillegg til intensiv kjemoterapi opp mot intensiv kjemoterapi alene. Legemiddelverket anser resultatene fra ALFA-0701 som rimelig robuste, og betrakter den relativt lange oppfølgingstiden på om lag 5 år som en styrke ved studien. Det åpne designet kan potensielt introdusere bias, men resultatene støttes av at retrospektive analyser av det primære endepunktet EFS gjort av blindet uavhengig komite var i tråd med konklusjonene basert på behandlers vurdering, om enn noe mer konservative i effektestimaterne.

Den innsendte metaanalysen av Hills et al. inkluderte studier med en bredere pasientpopulasjon enn markedsføringstillatelsen tilsier, og det er usikkerhet knyttet til overførbarheten av resultatene fra metaanalysen til AML-pasienter aktuelle for behandling med GO i norsk klinisk praksis. Videre er det ytterligere forskjeller mellom de inkluderte studiene som kan antas å være av effektmodifiserende karakter, slik som alder for inkluderte pasienter, dosering av GO og generelt induksjonsterapiregime. Metaanalysen kan likevel anses som støttende for resultatene fra ALFA-0701.

Legemiddelverket vurderer at Hills et al. er lite egnet som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen. Relativ effekt og sikkerhet av GO som tillegg til intensiv kjemoterapi sammenlignet med intensiv kjemoterapi alene er imidlertid godt dokumentert gjennom ALFA-0701. Behandling gitt i kontrollarmen vurderes som relevant komparator, jfr Kapittel 1.4.3. Legemiddelverket anser ALFA-0701 for å være hensiktsmessig og tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen, og vil vektlegge resultater fra denne studien i den videre vurderingen.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Median alder ved diagnostidspunkt for de novo akutt AML i Norge er i underkant av 70 år, og sykdommen forekommer noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (4). Svært få barn rammes av sykdommen. I norsk klinisk praksis er det pasienter med nydiagnostisert CD33-positiv AML som er kandidater for intensiv kjemoterapibehandling som vil være aktuelle for behandling med GO. Blant eldre pasienter vil det være endel pasienter som ikke er friske eller sterke nok til å gjennomgå intensiv kjemoterapi, og induksjonsbehandling hos pasienter i alderen 66-80 år gis i hht nasjonale behandlingsretningslinjer etter individuell vurdering av den enkelte pasient. Det kan derfor være rimelig å anta at gjennomsnittlig alder for pasienter aktuelle for behandling med GO er noe lavere enn 70 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tidligere ubehandlede AML-pasienter i alderen 50-70 år var aktuelle for inklusjon i den foreliggende kliniske studien (ALFA-0701). Pasienter ble rekruttert fra 26 ulike hematologiske sentre i Frankrike. Pasientkarakteristikk ved studiestart er oppsummert i Tabell 5. Median alder var 62 år, og majoriteten av pasientene (87%) hadde en ECOG funksjonsstatus mellom 0-1. Generelt var baseline pasientkarakteristika balansert mellom behandlingsarmene, med unntak av kjønn da andelen mannlige pasienter var høyere i intervensjonsarmen (55%) enn i komparatorarmen (44%). Blastekspresjon av CD33 var ikke nødvendig for inklusjon i studien, noe som betyr at noen av de inkluderte pasientene ikke ville vært aktuelle for behandling med GO i norsk klinisk praksis, da indikasjonen for bruk av GO er begrenset til CD33-positiv AML.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5: Baseline pasientkarakteristika i den relevante kliniske studien (ITT-populasjon) (8)

	Control group	Gemtuzumab ozogamicin group	All patients
Patients	139	139	278
Age (years)			
Median (IQR)	61.7 (57.4-65.6)	62.8 (59.3-66.8)	62.2 (58.5-66.3)
≥60	86 (62%)	100 (72%)	186 (67%)
Men	61 (44%)	77 (55%)	138 (50%)
ECOG performance status			
0	54 (39%)	50 (36%)	104 (37%)
1	65 (47%)	75 (54%)	140 (50%)
2	17 (12%)	13 (9%)	30 (11%)
3	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Not available	2 (1%)	0	2 (<1%)
White blood cell count (×10 ⁹ per L; median, IQR)	5.0 (1.9-26.7)	6.9 (2.3-30.4)	5.9 (2.1-29.1)
Platelet count (×10 ⁹ per L; median, IQR)	67.5 (36.3-125.5)	66.0 (36.5-118.5)	67.0 (36.0-122.0)
Percentage of CD33-expressing cells (median, IQR)	88% (57-96)	92% (67-97)	90% (63-97)
Cytogenetics			
Favourable	6 (4%)	3 (2%)	9 (3%)
Intermediate*	91 (65%)	91 (65%)	182 (65%)
Unfavourable	30 (22%)	28 (20%)	58 (21%)
Not available	12 (9%)	17 (12%)	29 (10%)
NPM1 status			
Mutated	48 (35%)	45 (32%)	93 (33%)
Wild type	90 (65%)	91 (65%)	181 (65%)
Not available	1 (<1%)	3 (2%)	4 (1%)
FLT3-ITD status			
Positive	27 (19%)	22 (16%)	49 (18%)
Negative	111 (80%)	115 (83%)	226 (81%)
Not available	1 (<1%)	2 (1%)	3 (1%)
CEBPA status			
Mutated	8 (6%)	10 (7%)	18 (6%)
Wild type	119 (86%)	110 (79%)	229 (82%)
Not available	12 (9%)	19 (14%)	31 (11%)
Genotype (appendix)			
Favourable	24 (17%)	24 (17%)	48 (17%)
Unfavourable	101 (73%)	95 (68%)	196 (71%)
Not available	14 (10%)	20 (14%)	34 (12%)

Data are number or number (%), unless otherwise indicated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *Including 72 normal karyotypes in the control group and 70 in the gemtuzumab ozogamicin group.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientkarakteristika som inngår i innsendt modell er oppsummert i Tabell 6. Det benyttes samme verdier i begge behandlingsarmer, basert på gjennomsnittsverdier fra den kliniske studien for den samlede modifiserte studiepopulasjonen (mITT) (ITT-populasjonen minus pasienter som trakk tilbake samtykke før behandlingsstart). Fordelingen av pasienter med henholdsvis gunstig, intermediaær, ugunstig og ukjent cytogenetikk er basert på data fra ALFA-0701. I modellen er det mulig å velge å kjøre analysen for alle pasienter samlet, eller man kan ekskludere pasienter med ugunstig cytogenetisk profil da disse ikke forventes å få effekt av behandlingen. Firmaets basecase legger til grunn at alle pasienter, uavhengig av cytogenetikk, inngår i analysen.

Tabell 6: Baseline pasientkarakteristika som inngår i den innsendte helseøkonomiske modellen

Characteristic	Value	PSA Distribution	Source
Mean age (years) (SD)	61.5 (5.24)	Normal	Pfizer data on file (68)
Sex (% female) (n/N)	50.55 (137/271)	Beta	Pfizer data on file (68)
Mean BSA (m ²) (SD) ^a	1.83 (0.198)	Normal	Pfizer data on file (68)
Mean weight (kg) (SD)	74.4 (15.19)	Normal	Pfizer data on file (68)

BSA = body surface area; PSA = probabilistic sensitivity analysis; SD = standard deviation.

^a BSA is defined as $(\text{weight (kg)}^{0.425} \times \text{height (cm)}^{0.725} \times 71.84) \div 10^{0.4}$.

Legemiddelverkets vurdering

GO er indisert for kombinasjonsbehandling med DNR og AraC til behandling av pasienter fra 15 år og eldre med tidligere ubehandlet de novo CD33-positiv AML, med unntak av APL. CD33-positivitet var ikke et kriterium for studieinkludering i ALFA-0701. Videre inkluderte studien pasienter i alderen 50-70 år, slik at det med hensyn til alder ble sett på en snevrere pasientpopulasjon enn indikasjonen tilsier. Med bakgrunn i disse faktorene er det knyttet noe usikkerhet til overførbarheten av studiedata til pasientpopulasjonen som vil være aktuell for tilleggsbehandling med GO i norsk klinisk praksis. Det var imidlertid kun en liten andel av pasientene i studien som hadde lav eller ingen CD33-ekspresjon (13,7% hadde CD33-ekspresjon <30%). Videre er majoriteten av norske AML-pasienter over 50 år, og Legemiddelverket ser ingen grunn til å anta dårligere effekt av GO hos pasienter som er yngre enn de som var inkludert i studien. Legemiddelverket vurderer imidlertid at startalder i innsendt modell bør justeres for å bedre gjenspeile den norske pasientpopulasjonen. Det er usikkert hvilken gjennomsnittlig alder pasienter aktuelle for behandling med GO vil ha i norsk klinisk praksis, men både Legemiddelverket og klinkere Legemiddelverket har konsultert mener det er rimelig å anta at de vil være noe yngre enn gjennomsnittet for den totale AML-populasjonen, se utredning omkring dette under avsnittet *Norsk klinisk praksis*. Legemiddelverket har derfor satt alder i modellen til 68 år i sine analyser.

Forskjellen i andel inkluderte menn og kvinner mellom komparator- og kontrollarm i studien vurderes som uheldig, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med angir at de ikke forventer forskjeller i behandlingssuksess mellom menn og kvinner når det gjelder standard induksjons- og konsolideringsbehandling. Det er også modellert ulik bakgrunnsdødelighet for kvinner og menn i

modellen. Normalt skal den gjennomsnittlige mortaliteten legges til grunn for hele populasjonen, og ikke skilles mellom kjønn. I denne saken har det imidlertid liten betydning for resultatene, og endrer ICER kun med et par tusen NOK. Basert på dette, velger Legemiddelverket ikke å endre disse input-data i modellen.

GO som tillegg til intensiv kjemoterapi antas å ikke ha noen fordelaktig effekt hos AML-pasienter med ugunstig cytogenetisk profil, men resultater fra cytogenetiske tester vil som regel ikke foreligge før etter oppstart av induksjonsbehandling. Om metoden tas i bruk, vil det ved oppstart av behandling med GO ikke være mulig å skille pasientene som med bakgrunn i cytogenetisk profil kan ha nytte av behandlingen fra pasienter som ikke vil ha nytte av behandlingen. Legemiddelverket vurderer at det i modellen må legges til grunn at både pasienter med gunstig/intermediær og ugunstig cytogenetisk profil vil få tilleggsbehandling med GO under intensiv induksjon, i tråd med firmas basecase-analyse.

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen som ligger til grunn i innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig lik pasientpopulasjonen som antas å være aktuelle for behandling med GO i norsk klinisk praksis, men endrer alder i modellen til 68 år for å bedre gjenspeile den aktuelle pasientpopulasjonen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Forventet bruk av GO (Mylotarg) i klinisk praksis er i kombinasjon med DNR og AraC i henhold til preparatomtale, som oppsummert i Tabell 7.

Tabell 7: Doseregimer for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi (5)

Behandlingskur	Mylotarg	daunorubicin	cytarabin
Induksjon ^a	3 mg/m ² /dose (opptil maksimalt ett 5 mg-hetteglass) på dag 1, 4 og 7	60 mg/m ² /dag på dag 1 til dag 3	200 mg/m ² /dag på dag 1 til dag 7
Andre induksjon (hvis nødvendig)	Mylotarg skal ikke administreres under den andre induksjonen.		
Konsolideringskur 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dose (opptil maksimalt ett 5 mg-hetteglass) på dag 1	60 mg/m ² /dag på dag 1	1 g/m ² / hver 12. time på dag 1 til dag 4
Konsolideringskur 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dose (opptil maksimalt ett 5 mg-hetteglass) på dag 1	60 mg/m ² /dag på dag 1 til dag 2	1 g/m ² / hver 12. time på dag 1 til dag 4

^a. Se tabell 3 og tabell 4 for informasjon om doseendringer.

^b. For pasienter som oppnår komplett remisjon (CR) etter induksjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Induksjonsbehandling

I den relevante innsendte studien ble GO (3 mg/m² dag 1+4+7) gitt i kombinasjon med DNR (60 mg/m² dag 1-3) og AraC (200 mg/m² dag 1-7), i henhold til preparatomtalen og som forventet i klinisk praksis. Dersom behov for en andre induksjonskur, ble DNR (60 mg/m² i 2 dager) og AraC (1g/m² x2 i 3 dager), uten tillegg av GO, administrert. Pasienter som ikke responderte på induksjonsbehandling ble gitt alternativ behandling, etter vurdering av behandlende lege.

Konsoliderende behandling

Pasienter i CR eller CRp ble gitt to konsolideringskurer hvor GO (3 mg/m² dag 1) ble gitt i kombinasjon med DNR (60 mg/m² dag 1 [første runde] eller dag 1-2 [andre runde]) og AraC (1g/m² x2 dag 1-4), i henhold til preparatomtale og antatt bruk i norsk klinisk praksis. Pasienter med ugunstig AML kunne i henhold til studieprotokoll få tilbud om allogene stamcelletransplantasjon, i tråd med norske retningslinjer.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte helseøkonomiske modellen legges det til grunn et doseregime av GO i kombinasjon med kjemoterapi som presentert i Tabell 8. For første runde induksjon samt konsoliderende behandling, er doseringen av GO og kjemoterapien som ligger i bunn i henhold til preparatomtale og den innsendte kliniske studien, og dermed som forventet i klinisk praksis. Under andre induksjonsbehandling tas det imidlertid utgangspunkt i en lavere dosering av DNR enn det som ble administrert i studien. Fordelingen av pasienter på de ulike behandlingsvalgene (antall runder induksjon og konsolidering, konsolidering bestående av kjemoterapi eller stamcelletransplantasjon, samt behandling i senere linjer) baseres på observasjoner fra den kliniske studien.

Tabell 8: Doseregime lagt til grunn i helseøkonomisk modell for GO i kombinasjon med kjemoterapi (Kilde: Pfizer)

Treatment	Treatment Regimen	Source
GO + DA (intervention)	<p>Induction course 1:</p> <p>GO = 3 mg/m² per day (maximum = 5 mg) on days 1-3 (2-hour IV infusion)</p> <p>DNR = 60 mg/m² per day on days 1-3 (30-minute IV infusion)</p> <p>Ara-C = 200 mg/m² per day on days 1-7 (continuous IV infusion)</p> <hr/> <p>Induction course 2:</p> <p>DNR = 35 mg/m² per day on days 1-3 (30-minute IV infusion)</p> <p>Ara-C = 1,000 mg/m² per 12 hours on days 1-3 (12-hour IV infusion)</p> <hr/> <p>Consolidation course 1^a:</p> <p>GO = 3 mg/m² per day (maximum = 5 mg) on day 1 (2-hour IV infusion)</p> <p>DNR = 60 mg/m² per day on day 1 (30-minute IV infusion)</p> <p>Ara-C = 1,000 mg/m² per 12 hours on days 1-4 (2-hour IV infusion)</p> <hr/> <p>Consolidation course 2^a:</p> <p>GO = 3 mg/m² per day (maximum = 5 mg) on day 1 (2-hour IV infusion)</p> <p>DNR = 60 mg/m² per day on days 1 and 2 (30-minute IV infusion)</p> <p>Ara-C = 1,000 mg/m² per 12 hours on days 1-4 (2-hour IV infusion)</p>	ALFA-0701

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at doseregimet som ligger til grunn i den helseøkonomiske modellen bør være det samme som i den relevante kliniske studien og i henhold til godkjent preparatomtale, og endrer derfor regimet for runde 2 med induksjonsbehandling til DNR 60 mg/m² i 2 dager + AraC 1g/m² x2 i 3 dager. Utover dette vurderer Legemiddelverket at intervensjonen i den innsendte kliniske studien og helseøkonomiske modellen er relevant i henhold til forventet bruk av GO i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar i hovedsak intervensjonen som ligger til grunn i innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell, men gjør noen små endringer i modellen hva gjelder doseringsregimet ved runde 2 av induksjonsbehandling (fra DNR 35 mg/m² i 3 dager til DNR 60 mg/m² i 2 dager).

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Behandling av AML i norsk klinisk praksis skjer i henhold til nasjonale retningslinjer (4).

Induksjonsbehandling

For intensiv induksjonsbehandling av AML (foruten APL-varianter) anbefales følgende:

- Pasienter opp til 65 år: DNR ≥ 60 mg/m²/d. Anbefalingen er DNR 90 mg/m² daglig i 3 dager eller idarubicin 12 mg/m² daglig i 3 dager, begge kombinert med AraC 200 mg/m²/dag som kontinuerlig døgningfusjon i 7 døgn.
- Pasienter 66-80 år: Individuell vurdering er nødvendig. Om generell tilstand tillater det anbefales DNR 60 mg/m²/dag i 3 dager og AraC 200 mg/m²/dag i 7 døgn.

Konsoliderende behandling

Pasienter i første remisjon tilbys konsolideringsbehandling i samsvar med ulike regimer beskrevet i retningslinjene:

- Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos pasienter opp til 70-75 år.
- Pasienter inntil 65 år kan behandles i samsvar med HOVON-SAKK protokoll som hos noen pasienter vil inkludere autolog stamcelletransplantasjon. Et eksempel på et av alternativene for konsolideringskur beskrevet i denne protokollen er DNR 60 mg/m² dag 1, 3 og 5 + AraC 1 g/m² x2 dag 1-6
- Pasienter inntil 60 år kan alternativt behandles med høydose AraC (3 g/m² x2 dag 1, 3 og 5) i gjentatte kurer med om lag 4 ukers mellomrom, inntil 4 kurer.
- Pasienter over 60-65 år kan tilbys et regime med enten (i) en konsolideringskur basert på AraC intermediær dose; eller (ii) gjentatte kurer med lavdosert DNR og subkutan AraC.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Induksjonsbehandling

I ALFA-0701 ble det gitt kombinasjonsbehandling med DNR (60 mg/m² dag 1-3) og AraC (200 mg/m² dag 1-7). DNR-dosen er i nedre sjikt av anbefalt dosering for pasienter under 65 år, mens doseringen av AraC er som anbefalt i henhold til behandlingsretningslinjene. Ved behov for en andre induksjonskur, ble DNR (60 mg/m² i 2 dager) og AraC (1g/m² x2 i 3 dager) administrert. Pasienter som ikke responderte på induksjonsbehandling ble gitt alternativ behandling, etter vurdering av behandlende lege.

Konsoliderende behandling

Pasienter i CR eller CRp ble gitt to konsolideringskurer bestående av DNR (60 mg/m² dag 1 [første runde] eller dag 1-2 [andre runde]) og AraC (1g/m² x2 dag 1-4). Som angitt over, beskrives flere mulige konsolideringsregimer i behandlingsretningslinjene. Regimet benyttet i den innsendte studien ligner et av regimene beskrevet i HOVON-SAKK. Pasienter med ugunstig AML kunne i henhold til studieprotokoll få tilbud om allogen stamcelletransplantasjon, i tråd med norske retningslinjer.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Behandlingsregimet som ligger til grunn i den innsendte helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 9. For første runde induksjon samt konsoliderende behandling, er doseringen i henhold til den innsendte kliniske studien. Under andre induksjonsbehandling tas det utgangspunkt i en lavere dosering av DNR enn det som ble administrert i studien, som for intervensjonsarmen. Fordelingen av pasienter på de ulike behandlingsvalgene (antall runder induksjon og konsolidering, konsolidering bestående av kjemoterapi eller stamcelletransplantasjon, samt behandling i senere linjer) baseres på observasjoner fra den kliniske studien.

Tabell 9: Doseregime lagt til grunn i helseøkonomisk modell for komparatorarm (Kilde: Pfizer)

Treatment	Treatment Regimen	Source
DA (comparator)	<p>Induction course 1: DNR = 60 mg/m² per day on days 1-3 (30-minute IV infusion) Ara-C = 200 mg/m² per day on days 1-7 (continuous IV infusion)</p> <hr/> <p>Induction course 2: DNR = 35 mg/m² per day on days 1-3 (30-minute IV infusion) Ara-C = 1,000 mg/m² per 12 hours on days 1-3 (2-hour IV infusion)</p> <hr/> <p>Consolidation course 1^a: DNR = 60 mg/m² per day on day 1 (30-minute IV infusion) Ara-C = 1,000 mg/m² per 12 hours on days 1-4 (2-hour IV infusion)</p> <hr/> <p>Consolidation course 2^a: DNR = 60 mg/m² per day on day 1 and 2 (30-minute IV infusion) Ara-C = 1,000 mg/m² per 12 hours on days 1-4 (2-hour IV infusion)</p>	ALFA-0701

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingsregimet som ligger til grunn i komparatorarmen i innsendt studie og modell, er den samme som grunnbehandlingen i intervensjonsarmen (med tillegg av GO i intervensjonsarmen). Det benyttes en døgndose av DNR under induksjonsbehandling som er i det laveste sjiktet av anbefalt dosering for pasienter opp til 65 år (retningslinjer sier minst 60 mg/m² og anbefaler 90 mg/m², mens det i studie/modell brukes 60 mg/m²). Klinikere Legemiddelverket har konferert med sier det er noe omdiskutert hvor mye DNR-dosen betyr for behandlingseffekten, men at man sannsynligvis vil kunne forvente en noe bedre respons ved økt dosering. Dette vil imidlertid medføre høyere toksisitet, og det er ikke gitt at den høyere dosen vil være preferert i klinisk praksis. Klinikerne angir videre at det mest brukte antrasyklin ved deres respektive behandlingsinstitusjoner er idarubicin (12 mg/m² i 3 dager). Det fremkommer ikke i nasjonale retningslinjer at et av disse antrasyklinene er foretrukket eller mer utstrakt i bruk enn det andre. Legemiddelverket vurderer derfor at valg av legemiddel i induksjonsregimet som benyttes i den innsendte

studien og modellen er tilstrekkelig lik dagens behandling i norsk klinisk praksis, og anser behandlingsregimet som en relevant komparator i metodevurderingen.

Som for intervensjonsarmen, legges det i modellen til grunn et annet doseregime for den andre runden induksjon enn angitt i studieprotokollen. Som beskrevet under vurderingen av intervensjonsarmen, mener Legemiddelverket at doseregimet som ligger til grunn i den helseøkonomiske modellen bør være det samme som i den kliniske studien, og endrer derfor regimet for runde 2 med induksjonsbehandling i modellen, slik at det samsvarer med studieprotokollen i ALFA-0701.

Når det gjelder konsolideringsbehandling, er det ikke noen klar enkeltanbefaling i norske retningslinjer å sammenligne med. Regimet i studien og i innsendt modell er relativt lik HOVON-SAKK-protokollen beskrevet i retningslinjene. Samme legemidler og døgndoser som i HOVON-SAKK benyttes i innsendt dokumentasjon, men behandlingen går over færre dager enn beskrevet i retningslinjene.

Legemiddelverket godtar komparatoren som ligger til grunn i innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell, men gjør noen små endringer i modellen hva gjelder doseringsregimet ved runde 2 av induksjonsbehandling (fra DNR 35 mg/m² i 3 dager til DNR 60 mg/m² i 2 dager)..

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i den relevante kliniske studien var hendelsesfri overlevelse (EFS), definert som tiden fra randomisering til den første hendelsen av typen induksjonssvikt, tilbakefall eller død av hvilken som helst årsak. Sekundære endepunkter var komplett remisjon (CR eller CRp), overlevelse uten tilbakefall (RFS) og totaloverlevelse (OS). Resultater for EFS rapporteres både basert på ublindede vurderinger gjort av utprøver (investigator (INV) assessed), og på vurderinger gjort av en blindet uavhengig komité (independent review committee, IRC), se Tabell 10. Resultater er også oppsummert i Kapittel 2.

Tabell 10: Studieresultater vurdert av behandler og blindet uavhengig komite

Table 1. Event-free survival (EFS) results (mITT population) by the investigator-assessed and blinded independent review methods.

	Investigator assessed		Blinded Independent review	
	GO n=135	Control n=136	GO n=135	Control n=136
EFS				
Events, n (%)	73 (54.1)	102 (75.0)	78 (57.8)	100 (73.5)
Induction failure	17 (12.6)	29 (21.3)	25 (18.5)	34 (25.0)
Relapse	44 (32.6)	58 (42.6)	43 (31.9)	50 (36.8)
Death	12 (8.9)	15 (11.0)	10 (7.4)	16 (11.8)
Censored patients	62 (45.9)	34 (25.0)	57 (42.2)	36 (26.5)
Median time to event, months [95% CI]*	17.3 [13.4–30.0]	9.5 [8.1–12.0]	13.6 [9.0–19.2]	8.5 [7.5–12.0]
HR [†] [95% CI]	0.56 [0.42–0.76]		0.66 [0.49–0.89]	
P-value [‡]	0.0002		0.006	
Probability of being event-free [95% CI] [§]				
At 2 years	42.1 [32.9–51.0]	18.2 [11.1–26.7]	38.5 [29.6–47.3]	18.1 [11.1–26.5]
At 3 years	39.8 [30.2–49.3]	13.6 [5.8–24.8]	36.5 [27.3–45.7]	13.6 [5.8–24.7]

Control: 3+7 daunorubicin + cytarabine (DA); GO: gemtuzumab ozogamicin + 3+7 DA; HR: hazard ratio; mITT: modified intent to treat; n: number. *Median estimated by Kaplan-Meier method; Confidence Interval (CI) based on the Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. [†]Based on the Cox proportional hazards model. [‡]Two-sided P-value from the log-rank test. [§]Estimated from Kaplan-Meier curve. Probability (%) calculated by the product-limit method; CI calculated from the log-log transformation of survival probability using a normal approximation and back transformation, and two-sided CIs for the estimates were computed using the Greenwood formula.

Innsendt modell

Parametriske overlevelsesfunksjoner ble tilpasset pasientnivådata fra ALFA-0701 (cut-off 30. april 2013) for hendelsesfri overlevelse (EFS) og totaloverlevelse (OS). OS ble stratifisert i henhold til responsstatus fordi overlevelse for pasienter som oppnådde CR eller CRp ble forventet å være vesentlig lengre enn for refraktære pasienter. Pfizer oppgir å ha konsultert med klinikere som mente at det ikke var grunn til å forvente at behandling med GO ville påvirke OS for refraktære pasienter, da disse pasientene generelt har dårlig prognose for overlevelse etter behandlingssvikt. OS for refraktære pasienter oppgis derfor samlet for begge armer i firma sin base case.

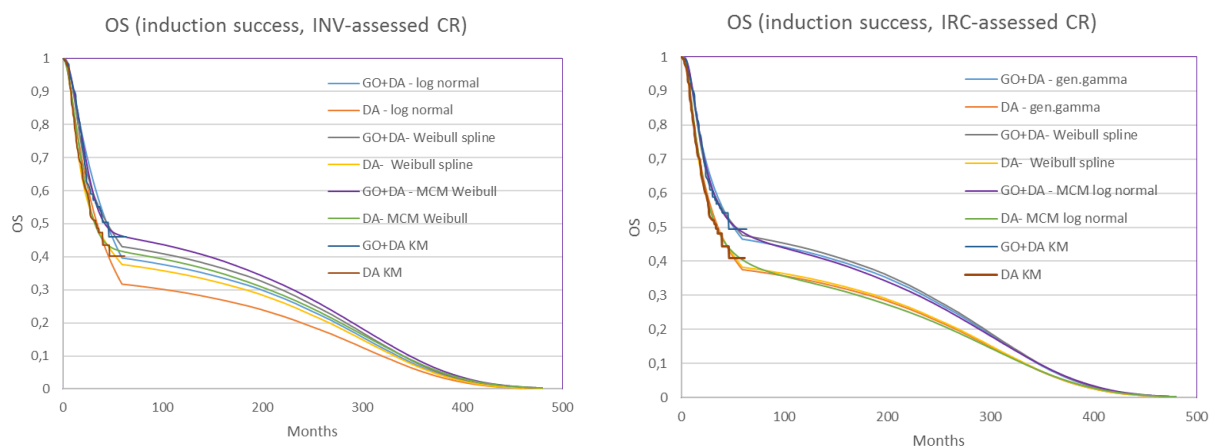
Den innsendte kliniske studien definerte EFS som tiden fra randomisering til den første hendelsen av typen induksjonssvikt, tilbakefall eller død av hvilken som helst årsak. For pasienter med induksjonssuksess vil dermed analyser av EFS tilsvare overlevelse uten tilbakefall (RFS), definert som overlevelse uten tilbakefall eller død uansett årsak. I den innsendte helseøkonomiske modellen har Pfizer derfor valgt å bruke termen RFS om det primære endepunktet fra studien, EFS, ekskludert pasienter som ikke opplevde behandlingsrespons.

En rekke standard parametriske funksjoner, fleksible spline modelleringsmetoder og kurmodeller (*eng. mixture cure models*; MCM) ble evaluert. De parametriske modellene som inngår i den innsendte helseøkonomiske analysen ble valgt basert på antagelsen om proporsjonal hazard (PH) (vurdert utfra log-kumulative hazard plot, PH test P-verdi), matematisk tilpasning til KM-data (vurdert utfra Akaike informasjonskriterium (AIC) og Bayesian informasjonskriterium (BIC)), visuell tilpasning og tilbakemelding fra klinikere. De log-kumulative hazard plotene for Kaplan-Meier-kurvene indikerte at antagelsen om PH

ikke holdt for RFS, OS (CR eller CRp) eller OS (refraktær). Derfor ble de parametriske modellene tilpasset separat til hver behandlingsarm. Den innsendte modellen gir mulighet for å bruke INV-vurdert eller IRC-vurdert datasett. Pfizer har i innsendt analyse valgt å bruke INV-vurdert respons / tilbakefall som base case.

Parametrisering av OS (induksjonssuksess)

Den innsendte helseøkonomiske modellen har et bredt utvalg av standard parametriske funksjoner, samt en rekke fleksible kubiske spline-modeller eller kurmodeller (MCM) (Figur 3). Splinekurvene er mer fleksible utvidelser av standard parametriske overlevelseskurver. Alle fleksible splinefunksjoner ble tilpasset med en knute som ble plassert ved median usensurert overlevelse, som anbefalt av Royston og Parmar (2002)(11). I modellen er det mulig å anvende en aldersjustert befolkningsdødelighet med en overdødelighet på 1,3 etter et fast tidspunkt (for eksempel 5 år som foreslått av Pfizer) når splinemodeller eller standard parametriske modeller benyttes. En grunnleggende hazard ratio på 1,3 ble brukt basert på analyser av langsiktige data for AML-overlevende i kliniske studier fra Storbritannia. Ifølge Pfizer er bruken av generell befolkningsdødelighet etter 5 år konservativ, da overlevelse synes å være stabil mellom 3 til 5 år (12).



Figur 3: Visuell tilpasning av best passende funksjoner blant standard parametriske, spline og MCM for OS KM data (INV-vurdert CR, venstre; IRC-vurdert CR, høyre). En generell befolkningsdødelighet påføres ved 60 måneder med overdødelighet på 1,3.

Pfizer begrunner bruk av MCM-modell med at det i klinisk praksis vil være en del pasienter med AML som oppnår kurasjon. I dataene fra ALFA-0701 er et platå i Kaplan-Meier-data fra 48 måneder og utover, som kan være et tegn på at en andel av pasientene oppnår redusert dødelighet eller kurasjon. Det bør imidlertid bemerkes at *No. at risk* i disse KM-dataene er lavt ved 48 måneder og senere, noe som kan gi et slikt platå i KM-kurven uten at det i realiteten skyldes en redusert dødelighet eller kurert subpopulasjon i den undersøkte pasientpopulasjonen. Et slikt platå i KM-kurven kan også skyldes at det er få pasienter som er fulgt opp i det aktuelle tidsrommet, noe som igjen vil medføre få registrerte hendelser. Pfizer hevder at bruken av MCM-modeller er i samsvar med råd som er publisert i Technical Support Document No. 14 av NICEs DSU (13) om utforskning av mer komplekse metoder når standard parametriske metoder

ikke er i stand til å fange plataer som er i samsvar med eksistensen av en kurert kohorte. Eksterne eksperter kontaktet av Pfizer støttet også at MCM kunne være en aktuell modellering av OS-dataene. MCM log-normalfunksjonene ble valgt for grunnleggende analyser basert på den beste matematiske og visuelle tilpasning til OS KM-kurver (INV-vurdert CR). Statistiske kureringsrater presenteres i Tabell 11.

Tabell 11 Statistiske kureringsrater og AIC avledet fra kurmodeller (INV-vurdert respons / tilbakefall, topp; IRC-vurdert respons / tilbakefall, bunn).

Statistical cure rates (INV-assessed response/relapse)					
		RFS		OS (CR or CRp)	
MCM function		Mylotarg	SoC	Mylotarg	SoC
Weibull		35,5%	27,4%	47,9%	43,1%
Log-normal		31,8%	23,7%	43,5%	38,4%
Generalized gamma		34,4%	23,0%	47,0%	33,5%

Statistical fits									
		RFS				OS (CR or CRp)			
		AIC		BIC		AIC		BIC	
MCM function		Mylotarg	SoC	Mylotarg	SoC	Mylotarg	SoC	Mylotarg	SoC
Weibull		294,30	236,97	302,40	244,79	287,83	260,73	295,93	268,55
Log-normal		293,49	224,56	301,59	232,38	288,25	256,94	296,35	264,75
Generalized gamma		294,56	226,24	299,93	236,66	289,13	258,71	299,93	269,13

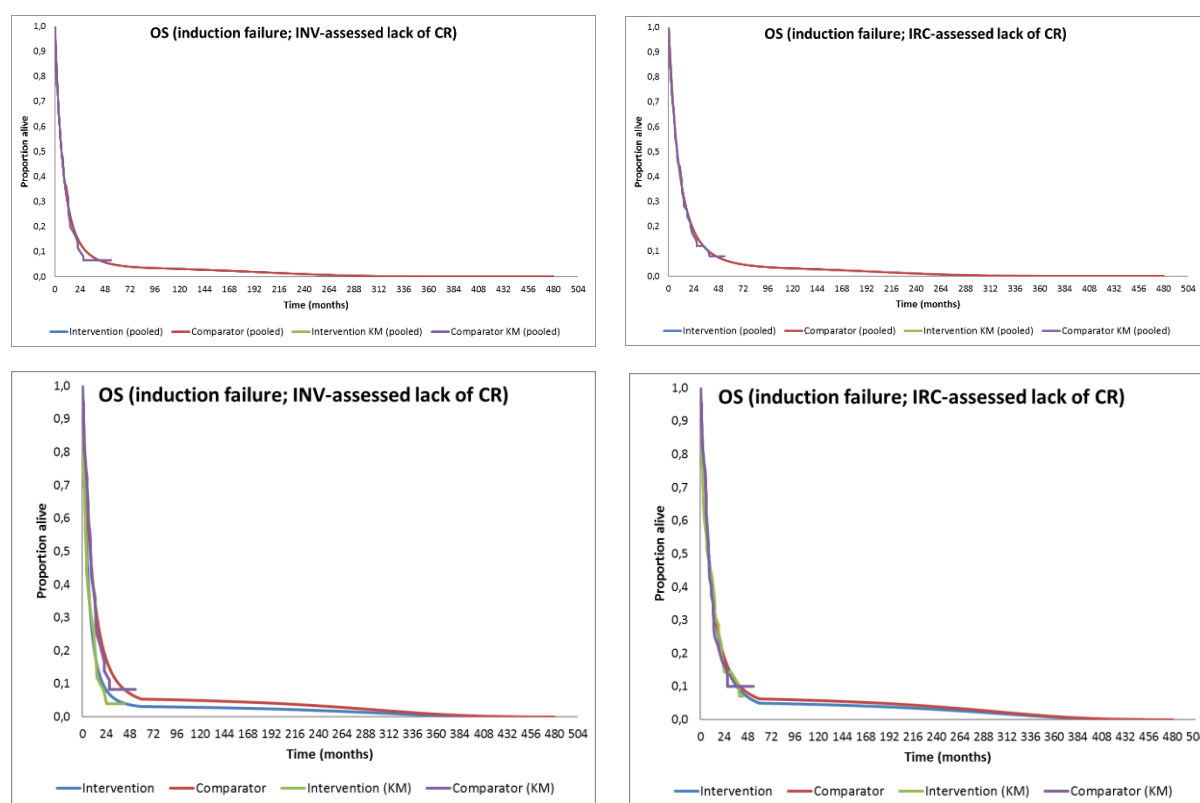
Statistical cure rates (IRC-assessed response/relapse)					
		RFS		OS (CR or CRp)	
MCM function		Mylotarg	SoC	Mylotarg	SoC
Weibull		35,3%	23,3%	51,6%	43,8%
Log-normal		31,3%	21,2%	47,8%	38,3%
Generalized gamma		N/A	N/A	N/A	N/A

Statistical fits									
		RFS				OS (CR or CRp)			
		AIC		BIC		AIC		BIC	
MCM function		Mylotarg	SoC	Mylotarg	SoC	Mylotarg	SoC	Mylotarg	SoC
Weibull		273,87	227,00	281,69	234,69	253,64	249,95	261,46	257,64
Log-normal		267,57	218,09	275,38	225,78	252,06	247,44	259,87	255,13
Generalized gamma		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Parametrisering av OS (induksjonssvikt; refraktær)

Pfizer argumenterer for at siden det i KM-kurvene for OS (induksjonssvikt) ble sett en svært liten andel kurerte pasienter, ikke var aktuelt å bruke en MCM-modellering av disse dataene. De fleksible splinefunksjonene ga ikke bedre statistisk eller visuell tilpasning enn standard parametriserte funksjoner. På

bakgrunn av dette valgte Pfizer å benytte standard parametriske funksjoner. Gompertz-funksjonen hadde den beste statistiske tilpasningen til OS KM-data (INV-vurdert induksjonssvikt) og ble brukt i base case for de samlede behandlingsarmene. Kliniske eksperter som ble kontaktet av Pfizer, forventet ikke en forskjell mellom behandlingsarmene i OS etter induksjonssvikt.



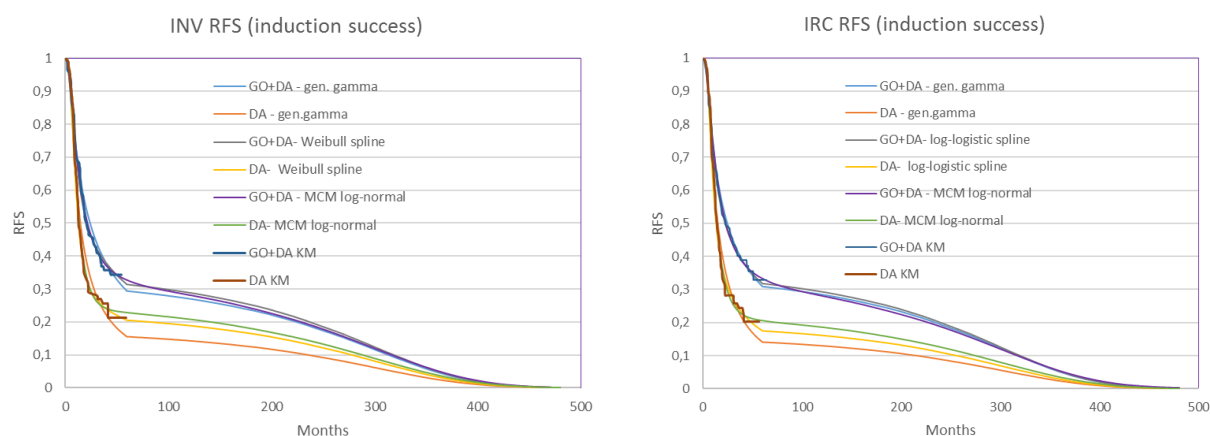
Figur 4 Visuell tilpasning av standard parametriske Gompertz-funksjon til OS (induksjonssvikt) KM-data (INV-vurdert induksjonssvikt, venstre, IRC-vurdert induksjonssvikt, høyre). Kombinert KM-data fra begge armer presenteres i toppen, mens separate KM-data per arm nederst. En generell befolkningsdødelighet påføres ved 60 måneder med overdødelighet på 1,3.

Parametrisering av RFS (induksjonssuksess)

RFS som brukes i modellen, er ekvivalent med EFS (tid til tilbakefall eller død, målt fra randomisering), som var det primære endepunktet i ALFA-0701, hos pasienter med induksjonssuksess (de som oppnådde CR). INV-vurdert eller IRC-vurdert RFS kan velges i modellen. Med bakgrunn i at det primære endepunktet i ALFA-0701 baserte seg på vurderinger gjort av utprøvere, har firmaet i sin base case valgt å bruke INV-vurdert RFS.

Ulike modeller ble utforsket for å finne den foretrukne overlevelsesfordelingen, som MCM, fleksible splinemodeller eller standard parametriske funksjoner. De beste visuelle og statistiske tilpasningene av

overlevelsesfordelingene til KM-dataene ble undersøkt (Figur 5). Kurandelen ble validert, og ekstrapolering med MCM log-normalfunksjonen ble vurdert som de mest klinisk plausible projeksjonene.



Figur 5 Visuell tilpasning av best passende funksjoner blant standard parametriske, spline og kurmodeller (INV-vurdert RFS, venstre; IRC-vurdert RFS, høyre). En generell befolkningsdødelighet påføres ved 60 måneder med overdødelighet på 1,3.

Legemiddelverkets vurdering

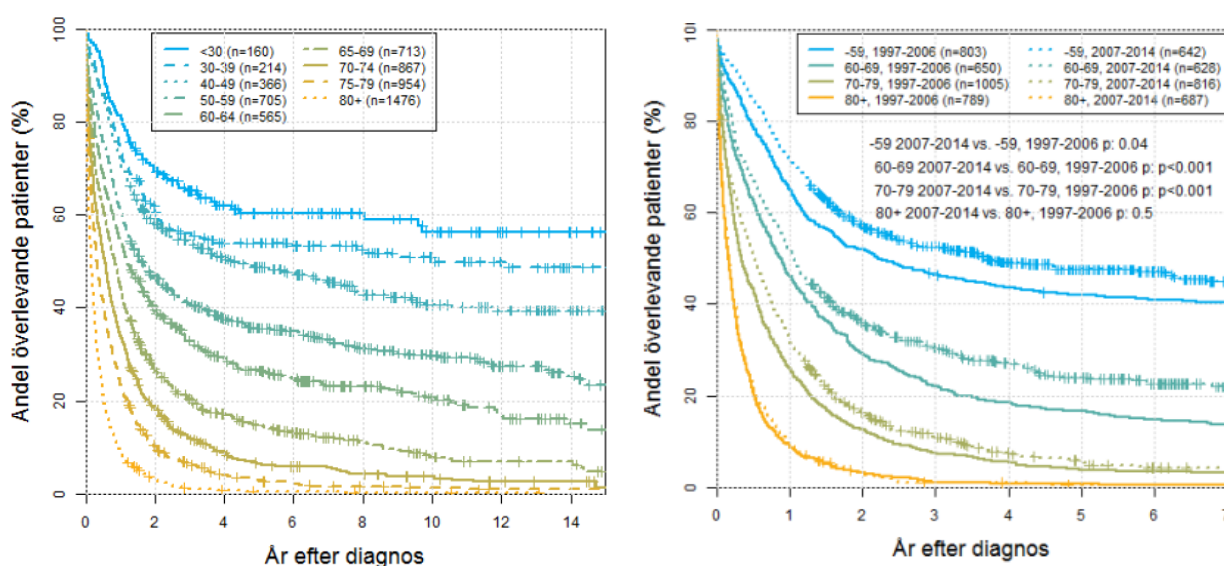
Klinisk dokumentasjon

Effektmålene er anerkjente og relevante for problemstillingen. Legemiddelverket vurderer at IRC-datasettet er mindre utsatt for bias grunnet åpen studiedesign, mens det på den andre siden kan argumenteres for at INV-datasettet bedre gjenspeiler klinisk praksis, da beslutninger rundt videre behandling og ressursbruk i løpet av studien (og videre i den helseøkonomiske modellen) er knyttet til utprøvers vurderinger og valg. Legemiddelverket vil legge INV-datasettet til grunn i sine analyser, i tråd med Pfizers basecase-analyse, men vil presentere resultater basert på IRC-datasettet i sensitivitetsanalyser.

Parametrisering av OS (induksjonssuksess)

Pfizer har vurdert tilpasning av standard parametriske funksjoner, splinemodeller med en knute samt MCM, og valgte MCM log-normal som base case. Firmaet refererer til en metodologisk artikkel om MCM, hvor forfatterne anbefaler bruk av kurmodeller i myelomatose basert på platået observert i en oppfølgingsperiode på 15 år (14). Bruken av kurmodeller anbefales generelt hvis det er et klart definert platå ved halen av en KM-kurve. Meget modne data og lang oppfølgingstid er nødvendig. Legemiddelverket vurderer at overlevelsesdata fra ALFA-0701 er rimelig modne (80/135 pasienter døde i intervensjonsarmen, 88/136 pasienter døde i kontrollarmen), men den maksimale oppfølgingsperioden på 5 år er ikke nok for at langtidsoverlevelsesplatået skal være formet.

Legemiddelverket har identifisert en langsiktig overlevelsesundersøkelse fra Svensk Akutt Leukemi Register basert på 6020 AML-pasienter diagnostisert mellom 1997 og 2014 (15, 16). I likhet med ALFA-0701 hadde pasienter i registeret for det meste de novo AML (69.1%), ECOG 0-1 (74% av pasienter i aldersgruppen 60-69 år), 58% av pasienter i registeret fikk intensiv behandling, og 24% av pasienter opptil 70 år fikk allogene SCT. Den komplette responsraten i registeret var på 73% i aldersgruppen yngre enn 65 år, og samsvarte godt med responsraten på 73,5% observert i kontrollarmen (INV-vurdert) i ALFA-0701. Som vist i Figur 6 synes overlevelse å være påvirket av alder. I de tre eldste gruppene, 50-69 år (alder som ligner på ALFA-0701), synes overlevelsen å stabilisere seg i noen grad etter om lag 5 år. Det er uklart hvordan dødeligheten i registeret samsvarer med den generelle befolkningsdødeligheten. Prognosen har forbedret seg de siste årene (Figur 6, høyre).



Figur 6: Total overlevelse fra diagnose i henhold til alder hos AML-pasienter (til venstre) samt overlevelse per diagnosegruppe 1997-2006 og 2007-2014

Samlet sett støtter resultatene fra registeret at en andel pasienter lever lenge uten tilbakefall av sykdommen. Det bemerkes at registeret inkluderte alle pasienter som gjennomgikk behandling, uavhengig av respons på induksjonsbehandling. Det langsiktige overlevelsesmønsteret som presenteres for den totale pasientgruppen i aldersgruppen 50-69 år, er sannsynligvis mer pessimistisk enn for undergruppen som oppnår CR etter induksjonsbehandling.

Legemiddelverket har konsultert norske klinikere om hvorvidt en kurandel på rundt 40% etter 5 år, blant pasienter som oppnår CR etter induksjon (uten å gjennomgå transplantasjon), er rimelig. Ifølge klinikerne kan frekvensen være noe høyere enn 50% i klinisk praksis. Legemiddelverket anser kurfraksjonene på

51,6% for Mylotarg og 43,8% for SoC (for IRC-vurdert CR [43.5% og 38.4% for INV-vurdert CR]) som troverdige.

Generell populasjonsdødelighet, økt med en hazard ratio på 1,3, ble anvendt på både de kurerte og ukurerte fraksjonene fra måned 60. Dette støttes av Legemiddelverket, da AML-pasienter som overlever 5 år etter diagnose har kortere gjenværende levetid enn den generelle befolkningen (17).

Blant tre testede kurmodeller; Weibull, log-normal og generalized gamma, konvergente ikke sistnevnte. MCM log-normal og MCM Weibull hadde en lignende matematisk tilpasning, men MCM log-normal hadde en bedre visuell tilpasning til OS KM data (IRC- eller INV-vurdert CR) og var derfor foretrukket.

Til tross for relativt kort oppfølgingstid og svakt definert platå i ALFA-0701, godtar Legemiddelverket bruken av MCM på grunn av støtte fra litteraturen (16, 17) og fra klinikere. Kurmodellen appliseres kun til OS for pasienter med induksjonssuksess, det benyttes en høyere mortalitet enn for den generelle befolkningen, og resultatene er ikke spesielt sensitive for bruk av kurmodell eller splinemodell.

Parametrisering av OS (induksjonssvikt; refraktær)

Legemiddelverket anerkjenner at det antas å ikke være forskjell mellom behandlingsarmene for totaloverlevelse hos refraktære pasienter. Det bemerkes videre at antall pasienter i refraktær tilstand er lavt og at forskjellen mellom armene kan være tilfeldig. Derfor aksepterer Legemiddelverket OS basert på sammenslåtte armer. Den matematiske tilpasningen er nesten identisk mellom testet standard- og splinefunksjoner. Legemiddelverket velger Gompertz-funksjonen på grunn av god visuell tilpasning til OS KM-data (IRC- eller INV-vurdert induksjonssvikt) (Figur 4, høyre/topp). Anvendelsen av den generelle befolkningsdødeligheten økt med en risikofaktor på 1,3 ved 60 måneder aksepteres. De resulterende proporsjoner av pasienter som fortsatt lever etter 5 år vurderes som rimelige. I ALFA-0701, gjennomgikk 18,7% av refraktære pasienter HSCT. Av disse antas en kurfraksjon på 42%, noe som resulterer i ca 5-6% av pasienter som kan være i live etter 5 år.

Parametrisering av RFS (induksjonssuksess)

Legemiddelverket er enig med firmaet om at den visuelle tilpasningen av standard parametriske funksjoner til KM-data er dårlig. Mer fleksible spline- og kurmodeller gir en bedre visuell tilpasning. Legemiddelverket aksepterer MCM for ekstrapolering av RFS for å være konsistent med vurderingen av OS (induksjonssuksess). I tillegg gir umodifiserte splinemodeller sannsynligvis en for konservativ fremskriving. Log-normal MCM gir bedre visuell og matematisk tilpasning til IRC- eller INV-vurdert RFS enn Weibull MCM og er derfor foretrukket.

Konklusjon Legemiddelverkets vurdering av effektparametre

Legemiddelverket anser utfallsmålene for behandlingseffekt som inngår i den innsendte kliniske studien som relevante, og godtar firmaets modellering av disse i innsendte analyser:

- INV-vurdert respons/ tilbakefall
- Bruk av MCM log-normal for OS (induksjonssuksess) med overdødelighet hazard ratio på 1,3 påført kurfraksjonen etter 5 år
- Bruk av Gompertz-funksjon tiplasset til kombinert KM data fra begge armer for OS (induksjonssvikt). En generell befolkningsdødelighet økt med hazard ratio på 1,3 påføres etter 5 år
- Bruk av MCM log-normal for RFS

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Begge behandlingsarmer er forbundet med høy forekomst av bivirkninger, der infeksjoner og blødninger er blant de hyppigst forekommene. Sikkerhetsdata ble registrert i studieforløpet utfra en predefinert liste over bivirkninger med alvorlighetsgrad ≥ 3 , og viste at det var høyere forekomst av alvorlige bivirkninger i GO-armen. En retrospektiv analyse av studiedata (siste data cut-off) ble også gjort for å estimere insidensrater for bivirkninger av spesiell interesse. Disse analysene viste omtrent lik forekomst av alvorlige infeksjoner i de to behandlingsarmene, mens alvorlige blødninger og venookklusiv leversykdom (VOD) hadde høyere forekomst blant pasienter i GO-armen kontra kontrollarmen, se Tabell 12.

Tabell 12: Retrospektiv analyse av bivirkninger av spesiell interesse

Table 3. Summary of all-causality adverse events of special interest by maximum CTCAE grade (as-treated population*).

Retrospective data, n (%)	GO (n=131)	Control (n=137)	Total (n=268)
Infections: severe (grade ≥ 3)	102 (77.9)	106 (77.4)	208 (77.6)
Hemorrhage: all grades (grade ≥ 1), total [†]	118 (90.1)	107 (78.1)	225 (84.0)
Grade 3	23 (17.6)	12 (8.8)	35 (13.1)
Grade 4	4 (3.1)	0	4 (1.5)
Grade 5	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
VOD: all grades (grade ≥ 1), total [†]	6 (4.6)	2 (1.5)	8 (3.0)
Grade 3	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
Grade 4	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Grade 5	2 (1.5)	0	2 (0.7)

Control: 3+7 daunorubicin + cytarabine (D+A); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GO: gemtuzumab ozogamicin plus D+A; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; VOD: veno-occlusive disease; n: number. *Defined as all patients who received at least 1 dose of study medication and reported according to whether or not GO was received. †Adverse events were graded in accordance with the NCI CTCAE v3.0 and coded by MedDRA v18.0.

Varigheten av behandlingsindusert nøytropeni var signifikant økt i GO-armen kontra kontrollarmen etter konsoliderende behandling, mens varigheten av behandlingsindusert trombocytopeni var signifikant økt etter både induksjon og konsolidering, og det var økt behov for transfusjoner av blodprodukter for pasienter som ble behandlet med GO, Tabell 13.

Tabell 13: Hematologisk toksisitet i ALFA-0701

	Control group (n=139)	Gemtuzumab ozogamicin group (n=139)	Point difference (95% CI)	p value
Duration of treatment-induced cytopenias (days)*				
Neutropenia (<0.5x10⁹ cells per L)				
After induction	22 (18-27)	22 (20-26)	-0.4* (-2.6 to -1.8)	0.68†
After first consolidation	10 (8-15)	13 (10-18)	-2.9* (-5.4 to -0.6)	0.0017†
After second consolidation	13 (10-16)	15 (12-20)	-3.7* (-6.2 to -1.4)	0.0021†
Thrombocytopenia (<50x10⁹ cells per L)				
After induction	21 (18-25)	25 (20-30)	-3.3* (-5.8 to -0.8)	0.0006†
After first consolidation	9 (6-13)	17 (11-27)	-9.5* (-16.4 to -2.8)	<0.0001†
After second consolidation	13 (9-20)	24 (15-35)	-9.5* (-13.5 to -5.4)	<0.0001†
Transfusion episodes*				
Red blood cells				
After induction	8 (6-12)	8 (6-10)	0.5* (-0.6 to 1.6)	0.52†
After first consolidation	4 (3-6)	4 (3-6)	-1.0* (-1.6 to -0.3)	0.0009†
After second consolidation	4 (2-6)	4 (2-6)	0* (-0.8 to 0.8)	0.99†
Platelets				
After induction	7 (5-9)	12 (9-17)	-5.8* (-7.6 to -4.0)	<0.0001†
After first consolidation	2 (1-3)	6 (4-10)	-5.0* (-6.3 to -3.7)	<0.0001†
After second consolidation	3 (2-4)	7 (5-10)	-4.1* (-5.2 to -3.0)	<0.0001†
Persistent thrombocytopenia (<50x10⁹ cells per L)				
By day 45 after induction	0/139	4/139 (3%)	0‡ (0 to 0.9)	0.12§
By day 45 after first consolidation	2/98 (2%)	9/99 (9%)	0.2‡ (0.1 to 0.9)	0.0582§
By day 45 after second consolidation	2/90 (2%)	9/85 (11%)	0.2‡ (0.1 to 0.8)	0.0289§
Data are median (IQR) or n/N (%), unless otherwise indicated. CR=complete remission. CRp=complete remission with incomplete platelet recovery. * Mean difference. †p values calculated with two-sided Wilcoxon test. ‡Relative risk. §p values calculated with two-sided Fisher's exact test.				
Table 3: Haematological toxicity				

Innsendt modell

Bivirkninger (grad ≥ 3) som inntraff for minst 1% av pasienter i minst en av behandlingsarmene ble inkludert i den helseøkonomiske modellen i henhold til observert forekomst i ALFA-0701, se Tabell 14. Modellering av blodprodukttransfusjoner etter kjemoterapibehandling er basert på observasjonene i ALFA-0701, og modelleres med høyere antall transfusjoner for GO-armen kontra kontrollarmen. Kostnader for behandling og tap av helsesrelatert livskvalitet forbundet med bivirkningene er inkludert i den innsendte helseøkonomiske analysen. Bivirkninger modelleres kun ved førstelinjebehandling, og ikke i senere linjer. Dette er konservativt, da flere pasienter i kontrollarmen relapserte og dermed i større grad mottok behandling i senere linjer. Dødsfall som følge av bivirkninger fanges opp av modelleringen av totaloverlevelse.

Tabell 14: Bivirkninger inkludert i helseøkonomisk modell

Treatment-Emergent Adverse Events				
Grade 3 and above adverse events				
Incidence ($\geq 1\%$)	Mylotarg + SoC		SoC	
	User	Default	User	Default
Skin toxicity	10,7%	10,7%	16,8%	16,8%
Mucosal toxicity	16,0%	16,0%	6,6%	6,6%
Pain	14,5%	14,5%	3,6%	3,6%
Nausea, vomiting & diarrhoea	16,8%	16,8%	10,2%	10,2%
Pulmonary toxicity	13,0%	13,0%	13,9%	13,9%
Cardiac rhythm disorder	3,8%	3,8%	2,9%	2,9%
Other cardiac toxicity	4,6%	4,6%	3,6%	3,6%
Central neurological toxicity	6,1%	6,1%	2,9%	2,9%
Peripheral neurological toxicity	3,1%	3,1%	1,5%	1,5%
Infections	77,9%	77,9%	77,4%	77,4%
Haemorrhage	22,9%	22,9%	9,5%	9,5%
Venu-occlusive disease	3,8%	3,8%	1,5%	1,5%

Legemiddelverkets vurdering

Firmas modellering av bivirkninger grad ≥ 3 ved førstelinjebehandling anses som tilstrekkelig for metodevurderingen. Det ble registrert seks tilfeller av VOD i GO-armen og to tilfeller av VOD i kontrollarmen (Tabell 12), men det bemerkes at de to pasientene i kontrollarmen som utviklet VOD også hadde fått behandling med GO gjennom studiens «compassionate use»-program i oppfølgingstiden. Legemiddelverket mener det derfor er usikkert hvorvidt disse tilfellene kan tilskrives komparatorbehandlingen eller ikke. IKER påvirkes imidlertid ikke i veldig stor grad dersom forekomsten av VOD settes til 0 i kontrollarmen (IKER øker med ca 5000), og Legemiddelverket velger derfor ikke å endre forekomsten av VOD i modellen.

Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger i innsendt helseøkonomisk analyse, men bemerker at det er usikkerhet tilknyttet forekomsten av VOD i kontrollarmen.

3.4.3 Helsenytt/ helsetap

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det ble ikke samlet inn data for livskvalitet i ALFA-0701. Firma har derfor gjennomført et systematisk litteratursøk som identifiserte seks publikasjoner med nyttevekter. De tilgjengelige nyttevektene inkludert i modellen presenteres i Tabell 15.

Innsendt modell

Nyttevektene angitt i Tabell 15 under er tilgjengelige i firmaets modell. Kolonnen angitt som «default» er lagt til grunn i firmaets innsendte analyse:

Tabell 15 Nyttvekter i innsendt modell (kilde:innsendt dokumentasjonspakke)

Health State	EQ-5D (Default) ^a	EQ-5D (Alternative) ^b	Pfizer TTO	Pfizer VAS
Chemotherapy treatment ^c	0.6574	0.7160	0.3600	0.3400
Consolidation therapy	0.6574 ^d	0.7160 ^d	0.4600	0.4200
HSCT procedure	0.6574 ^d	0.7160 ^d	0.2800	0.2900
GVHD (post HSCT)	0.67 ^d	0.67 ^d	0.4300	0.3800
CR or CRp	0.7400	0.7707	0.6200	0.5300
Relapse	0.5680	0.6233	0.1000	0.2100
Refractory	0.5680 ^e	0.6233 ^e	-0.1100	0.1500
Functionally cured	0.8199 ^f	0.8199 ^f	0.7600	0.7100
Dead	0	0	0	0

CR = complete remission; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery; GVHD = graft versus host disease; HSCT = hematopoietic stem-cell transplant; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; Pfizer = Pfizer Inc.; TTO = time trade-off; VAS = visual analog scale; UK = United Kingdom.

^a Values from NICE Technology Appraisal 399, using the mapping algorithm by McKenzie and Van der Pol (2009) (78).

^b Values from NICE Technology Appraisal 399, using the mapping algorithm by Proskorovsky et al. (2014) (88).

^c Includes patients who are receiving induction or salvage chemotherapy.

^d Value from Kurosawa et al. (2016) (89).

^e Assumed equal to relapse.

Nyttevektene som firmaet benytter i sin hovedanalyse er hentet fra NICE technological appraisal 399: *Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts* (18).

Livskvaliteten ved HSCT og med transplantat-mot-pasientreaksjon (GVHD) etter HSCT er hentet fra en studie med 524 AML pasienter (19). Disse nyttevektene ble opprinnelig samlet inn ved hjelp av EORTC_QLQ-30, men ble mappet ved hjelp av publiserte algoritmer (20) til EQ-5D. For stadiet funksjonelt kurert, ble det benyttet livskvaliteten til den generelle befolkningen for gjennomsnittlig alder ved modellens start.

I praksis har modellens stadier flere ulike nyttevekter i firmaets innsendte analyse. Under presenteres nyttevektene slik de er benyttet i modellen. Se for øvrig 4.1 for en beskrivelse av modellens struktur.

Tabell 16 Stadier i modellen og modellering av nyttevekter i modellen

Stadie i modellen	Undergruppe i stadie knyttet til modellering av nyttevektene	Nyttevekt*
Induksjonsbehandling	(ingen)	På kjemoterapi: 0,6574 Ikke på behandling: remisjon: 0,7400
CR/CRp	Konsolideringsterapi	Konsolideringsterapi: 0,6574
	Av behandling	Remisjon: 0,7400
Relaps	Salvage terapi	På kjemoterapi: 0,6574
	Ikke kurativ terapi	Relaps: 0,5680
Refraktær	Salvage terapi	På kjemoterapi: 0,6574
	Ikke kurativ terapi	Refraktær: 0,5680
HSCT	(ingen)	HSCT prosedyre: 0,6574
Post-HSCT CR/CRp	Med GVHD	Graft vs. host disease: 0,67
	Uten GVHD	Remisjon: 0,7400
Funksjonelt kurert	(ingen)	Funksjonelt kurert: 0,781**

*Lik farge på nyttevektene i modellen betyr at nyttevektene henger sammen i modellen og ikke kan endres uavhengig av hverandre. Kildene for nyttevektene angis i Tabell 15. **aldersjusteres

Forskjeller i livskvalitet under behandling for pasienter som fikk tillegg av GO kontra pasienter som kun ble behandlet med standard kombinasjonsbehandling hensyntas av at firmas analyse inkluderer nyttetap for bivirkninger assosiert med de ulike behandlingsarmene. Alle bivirkninger som inngår i modellen, foruten VOD, modelleres med et gjennomsnittlig nyttetap for bivirkninger grad ≥ 3 på 0,021, med referanse til NICE TA399. Firma opplyser at varigheten av bivirkningene inngår i beregningen av gjennomsnittlig nyttetap, og nyttetapet modelleres derfor kun i én dag ved hver bivirkningshendelse. Det er imidlertid mulig å endre varigheten i modellen. VOD modelleres med et nyttetap på 0,208 med en gjennomsnittlig varighet på 26,8 dager.

Legemiddelverkets vurdering

I mangel på innhenting av nyttevekter i den sentrale effektstudien i den helseøkonomiske analysen, godtas nyttevekter fra andre kilder. I firmaets hovedanalyse brukes nyttevektene som ble lagt til grunn i NICE appraisal 399 (18) som også har blitt godtatt i TLV og NICE sine metodevurdringer av Mylotarg. At det er brukt ulike kilder for å hente inn data for livskvalitetsvekter medfører usikkerhet knyttet til hvor representative disse vektene er for den aktuelle pasientpopulasjonen i utredningen. Denne tilnærmingen er imidlertid i tråd med Legemiddelverkets Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurderinger. De ulike livskvalitetsvektene i modellen er i tråd med livskvalitetsvektene lagt til grunn i andre relevante metodevurderinger innen AML (Metodevurdering ID2017_025 Rydapt – ikke publisert per d.d).

Justering av nyttevektene enkeltvis har svært liten effekt på det totale resultatet, med unntak av nyttevekten brukt for «remisjon» og for «funksjonelt kurert» som påvirker i litt større grad. I begge

tilfeller øker IKER dersom nyttevekten reduseres, og IKER reduseres dersom nyttevekten økes. Det er pasienter i stadiet relapsert sykdom som mottar ikke-kurativ terapi som lever over fem år i modellen, og som modelleres som funksjonelt kurert. Dette vurderes ikke som plausibelt. Den modellerte gevinsten i QALY knyttet til dette er imidlertid liten. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette ikke endret dette.

Endringer i nyttetap ved bivirkninger påvirker i liten grad resultatet av analysen, og Legemiddelverket har derfor ikke spesifikt validert disse i denne metodevurderingen, men legger til grunn firmas modellering av nyttetap ved bivirkninger.

Legemiddelverket godtar bruk av de innsendte nyttevektene.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes GO i kombinasjon med DNR og AraC med DNR og AraC alene. Det vil si at analysen ser på effekten av å legge til GO som tillegg til DNR og AraC.

Den aktuelle pasientpopulasjonen i modellen er pasienter med tidligere ubehandlet, nydiagnostisert AML. Modellen kan kjøres for to ulike pasientpopulasjoner:

- a) Hele populasjonen i den aktuelle effektstudien, dvs alle pasienter uavhengig av cytogenetisk profil.
- b) En subgruppe av pasientene i den aktuelle studien der kun pasienter med «favorable, intermediate or unknown cytogenetic profile» er inkludert.

Firma legger til grunn alternativ a), hele populasjonen i sin hovedanalyse, og det er også denne analysen Legemiddelverket har vurdert.

Den innsendte modellen er en global modell, som ifg. firma har blitt tilpasset norske forhold ved å bli tilpasset til det norske helsevesenet, norske kostnader og med norske mortalitetstall.

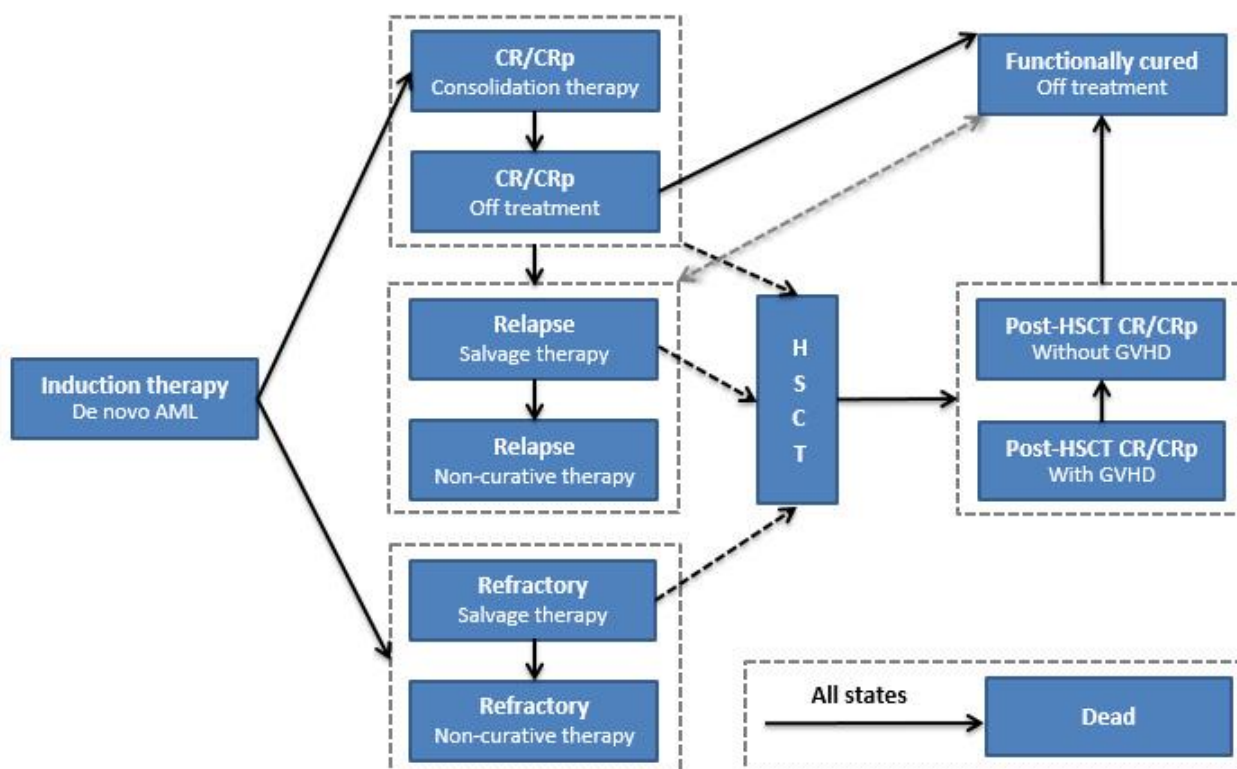
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Pfizer beskriver den innsendte modellen som en «cohort state-transition» modell som reflekterer helsetilstander og hendelser som inntreffer i løpet av hele sykdomsforløpet, både med tanke på kostnader og relevante utfallsmål for sykdommen.

Kohorten starter i stadiet «Induction therapy». For oversikt over de andre stadiene i modellen henvises det til Figur 7. Alle pasienter i modellen mottar en eller to runder med induksjonsbehandling i stadiet «induction therapy», og går videre i modellen enten til stadiet «CR/CRp» eller stadiet «refractory». I stadiet «CR/CRp» kan det gis inntil to runder med konsoliderende behandling. Enkelte pasienter går imidlertid rett til HSCT (stamcelletransplantasjon).

Alle pasientene går videre i modellen etter to sykluser i stadiet «induction therapy». Modellen har en sykluslengde på 1 måned. Modellen halvsyklusjusteres.



AML = acute myeloid leukaemia; CR = complete remission; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery; GVHD = graft versus host disease; HSCT = hematopoietic stem-cell transplant.

Figur 7 Modellens struktur (kilde: Pfizers innsendte dokumentasjonspakke)

Ifølge firma er effektdata i modellen (OS, EFS) fra ALFA 0701 fra data cut off 30.04.2013.

Fra induksjonsterapi er det mulig med overgang til CR/CRp eller refraktær sykdom. I i firma sitt base case er denne satt likt mellom behandlingsarmene i modellen (pooled effektdata), hhv. 77,5 % og 22,5% til hver av de to nevnte stadiene.

Tid i CR/CRp er basert på KM-data for EFS fra ALFA 0701 for populasjonen som oppnådde CR/CRp under induksjonsbehandlingen. Overgang til død er basert på KM OS data fra ALFA 0701 for den samme pasientpopulasjonen.

Overlevelse i stadiet CR/CRp: Basert på KM-data for OS fra ALFA 0701 for pasientene som oppnådde CR/CRp. Her er det separat modellering for intervensjons- og komparatorarm.

Overlevelse i stadiet refraktær: Basert på KM-data for OS fra ALFA 0701 for refraktære pasienter. Overlevelsen her modelleres likt for begge armer i modellen, basert på «pooled» data.

I stadiene relapsert og refraktær er det, basert på innspill fra kliniske eksperter antatt at 60 % får høyintensiv behandling med kurativ hensikt, mens 40 % får non-kurativ terapi.

Pasientene kan få HSCT fra stadiene CR/CRp, refraktær og relapsert som beskrevet i avsnittene under:

CR/CRp

8,6 % får HSCT, basert på «pooled» data fra ALFA 0701, og gjennomsnittlig tid til behandling er 6,1 måneder fra randomisering. I studien ble alle disse HSCT gjennomført i løpet av det første året.

Refraktær

De som oppnår andrelinje CR/CRp etter kurativ behandling i dette stadiet, kan få HSCT. Sannsynligheten for HSCT påvirkes ifølge klinikerne firma har konsultert ikke av om pasienten har fått GO eller ikke. Sannsynlighetene for HSCT er hentet fra ALFA 0701. For de refraktære pasientene er sannsynligheten for HSCT 18,0 %, og gjennomsnittlig tid til behandling 5,8 måneder. Alle med refraktær sykdom som fikk HSCT fikk denne behandlingen i løpet av det første året.

Relapsert

Relapserte pasienter som oppnår andrelinje CR/CRp etter kurativ behandling kan få HSCT. Firma har, basert på data fra ALFA-0701, lagt til grunn ulik prosentandel for armene i modellen i ulike år, som vist under. Modelleringen av tidspunkt for- og andel som får HSCT er modellert *uavhengig* av størrelsen på populasjonen som er i stadiet relapsert.

Select assumption between treatment arms:	Individual Treatment Arms <i>i</i>						Source Derived from ALFA-0701
	Mylotarg + SoC (ACTIVE)		SoC (ACTIVE)		Pooled arms (inactive)		
	User	Default	User	Default	User	Default	
Annual probability of HSCT <i>i</i>							
Year 1	9,1%	9,1%	14,0%	14,0%	11,4%	11,4%	
Year 2	7,3%	7,3%	14,0%	14,0%	10,5%	10,5%	
Year 3	0,9%	0,9%	3,0%	3,0%	1,9%	1,9%	
Year 4	2,7%	2,7%	1,0%	1,0%	1,9%	1,9%	
Year 5	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Timing of HSCTs (months) <i>i</i>	User	Default	Source				

Firma legger til grunn at 42,2 % av de som gjennomfører HSCT opplever kurasjon.

Modellering av overlevelse etter HSCT: firma spiller inn at klinikere de har vært i kontakt med mener at post-HSCT overlevelse (OS) vil være tilsvarende for alle som oppnår remisjon, d.v.s. uavhengig av «veien fram» (behandlingslinje eller relapsert / refraktær). Det er to stadier post-HSCT, et stadium med transplantat-mot-vertsreaksjon (eng: graft versus host disease, GVHD) og et stadium uten GVHD. Modellen er ikke informert med data for tilbakefall post-HSCT t, og dette er derfor ikke modellert. Dødelighet er modellert ved hjelp av de underliggende OS-data, uten av relapserende sykdom er direkte modellert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer det som positivt at modellen er bygget med tanke på å fange opp sykdommens- og behandlingslinjenes forløp. Imidlertid er modellen svært kompleks og basert på en lang rekke antagelser. Det er i tillegg vanskelig å følge kohortens distribusjon gjennom modellen over modellens tidsløp. Dette gjør det utfordrende å evaluere modellen.

Legemiddelverket bemerker også at kostnadene i stadiet relapsert er høyere for komparatorarmen enn for intervensjonsarmen, mens det **samtidig** genereres mest QALY-gevinst for intervensjonsarmen. Dette kan være knyttet til ulikhet i tidsrommet disse to kohortene er i det aktuelle stadiet. Firmaet beskriver at gevinsten ved å innføre GO er nettopp å utsette at sykdommen relapserer, og kostnader vil diskonteres mer, jo lenger frem i modellen de inkluderes. Det samme vil imidlertid også gjelde modellert nytte i modellen. Lavere kostnader **og** høyere QALY-gevinst genereres imidlertid også for intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen når diskonteringsratene for kostnader og helsegevinster nulles ut (settes til 0%).

Firmaet har blitt bedt om å redegjøre for disse resultatene for stadiet relapsert, og de begrunner forskjellen med at pasienter i GO-armen i modellen lever lenger med relapsert sykdom.

Legemiddelverket er også skeptiske til at det er pasienter i stadiet relapsert som mottar ikke-kurativ behandling som lever mer enn 5 år i modellen. Dette elementet har imidlertid liten invirkning på resultatene, og har derfor ikke blitt endret.

Legemiddelverket har erfart at den innsendte modellen har vært utfordrende å evaluere. NICE har også kommet med samme vurdering av modellen som ble sendt inn i UK, men har godtatt modellen. Legemiddelverket velger i tråd med NICE sin vurdering å godta at modellen legges til grunn i denne saken.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellens tidshorisont er 40 år. Diskontering er 4% både for kostnader og for helseeffekter. Analysen har begrenset samfunnspektiv.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar perspektiv, diskonteringsrate og tidshorisont.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Direkte legemiddelkostnader:

Er basert på gjennomsnittlig vekt (74,4 kg) og BSA (1,83) fra totalpopulasjonen i ALFA-0701.

Maks. AUP uten mva. for Mylotarg (GO) er lagt til grunn for beregningene i rapporten.

Førstelinjebehandling

Det er lagt til grunn lik andel som mottar induksjons- og konsolideringsbehandling i begge armene i modellen, som angitt i «pooled arms» i Tabell 17:

Tabell 17 Andel av pasientene som får induksjons- eller konsolideringsbehandling (basert på tall fra ALFA-0701)

Proportion of randomized patients	Mylotarg + SoC (inactive)		SoC (inactive)		Pooled arms (ACTIVE)	
	User	Default	User	Default	User	Default
	Induction course 1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Induction course 2	14,5%	14,5%	24,8%	24,8%	19,8%	19,8%
Consolidation course 1	74,0%	74,0%	70,8%	70,8%	72,4%	72,4%
Consolidation course 2	62,6%	62,6%	65,0%	65,0%	63,8%	63,8%
Mean number of courses per patient	2,51		2,61		2,56	

Legemiddelkostnadene til induksjons- og konsolideringsbehandling modelleres direkte fra tallene hentet fra ALFA 0701 (basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser), og er ikke knyttet til populasjonens modellerte tid i de ulike stadiene i modellen.

Påfølgende behandlingslinjer

Både i stadiet relapsert og refraktær kan pasientene få høy-intensitets kjemoterapi med kurativ hensikt. Det er antatt en gjennomsnittlig behandlingsslengde på 1,5 behandlingssykluser. Denne behandlingen gis som inneliggende pasient. Behandling med legemidler med ikke-kurativ hensikt løper frem til «livets slutfase» modelleres. Under denne sistnevnte behandlingen er det modellert 14 dagers sykehusinnleggelse totalt.

Kostnader i livets slutfase

Disse modelleres over de siste 8 ukene av modellert levetid i modellen. Denne kostnaden er satt til rett i overkant av 240 000 NOK.

Kostnader funksjonelt kurerte

Funksjonelt kurerte pasienter genererer ikke kostnader i modellen.

Kostnader for innleggelse på sykehus

Det er lagt til grunn en kostnad per døgn innlagt på sykehus på 16.850 NOK basert på tall fra SAMDATA.

Administrative kostnader

Det er antatt at disse er inkludert i kostnadene som er lagt til grunn for innleggelsen (en fast daglig kostnad basert på Samdata). Det er lagt til grunn 28 dagers innleggelse på sykehus per syklus under 1. induksjonsbehandling, 19 dager per syklus under 2. induksjonsbehandling, 5,4 dager per syklus under konsolideringsbehandling og 25 dager per syklus ved behandling med kjemoterapi med kurativ hensikt i stadiene relapsert eller refraktær. Firma har i sin analyse lagt til grunn en kostnad per døgn innlagt på sykehus på 16.850 NOK basert på tall fra SAMDATA.

Kostnader til HSCT

Det er lagt til grunn en engangskostnad på 508 775 NOK pr. HSCT. I tillegg er det inkludert en kostnad på 31 203 NOK pr. måned det første året etter transplantasjonen. Begge kostnadsestimatene henviser til FHI sin metodevurdering av stamcelletransplantasjon ved multipel sklerose (21).

Pasienter som oppnår CR/CRp etter HSCT genererer kostnader det første året etter transplantasjonen, utover denne tiden ingen ytterligere modellering av tilleggskostnader.

Kostnader til bivirkninger

Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering er beregnet med utgangspunkt i DRG-vekter, foruten for VOD der kostnader har blitt beregnet med bakgrunn i anbefalt diagnostisering og behandling av GO-indusert VOD i den kliniske studien AML 17, se Tabell 18.

Tabell 18: Kostnader til bivirkninger

Treatment-Emergent Adverse Events

Grade 3 and 4 adverse events	Cost per event (Kr)	
	User	Default
Skin or mucosa	2 214,83	2 214,83
Mucosal toxicity	2 214,83	2 214,83
Pain	2 475,40	2 475,40
Nausea, vomiting & diarrhoea	1 737,12	1 737,12
Pulmonary toxicity	22 669,42	22 669,42
Cardiac rhythm disorder	36 566,38	36 566,38
Other cardiac toxicity	22 669,42	22 669,42
Central neurological toxicity	22 669,42	22 669,42
Peripheral neurological toxicity	22 669,42	22 669,42
Infections	70 787,64	70 787,64
Haemorrhage	2 214,83	2 214,83
Venu-occlusive disease	119 126,70	119 126,70

Legemiddelverkets vurdering

Firma har i sin analyse lagt til grunn en kostnad per døgn innlagt på sykehus på 16.850 NOK basert på tall fra SAMDATA. Dette kostnadsestimatet er høyere enn kostnader lagt til grunn i tidligere metodevurderinger, og genererer totalt sett en mye høyere total kostnad enn DRG-estimatet på om lag 170.000 NOK for diagnosen akutt leukemi. Basert på et trimpunkt (brukt som estimat på gjennomsnittlig liggetid) på 35 tilsvarer dette en kostnad per liggedøgn på om lag 5.000 NOK. I tråd med tidligere og andre pågående metodevurderinger innen terapiområdet AML, endrer Legemiddelverket kostnadsestimatet per døgn inneliggende på sykehus til 5.000 NOK.

Legemiddelverket vurderer det rimelig å bruke DRG-vekten for diagnosen akutt leukemi fremfor gjennomsnittlige kostnader for innleggelser på sykehus fra SAMDATA. Det er ikke kjent for Legemiddelverket hvilke kostnader som inngår i dette kostnadsestimatet fra SAMDATA, og det er heller ikke redegjort for i firmaets dokumentasjon.

I tråd med at det er benyttet en kostnad per døgn på sykehus som inkluderer opphold, utredning m.m. vurderer ikke Legemiddelverket at det er relevant å modellere kostnader til oppfølging/ utredning av sykdommen i tillegg til døgnkostnaden for periodene pasienten er innlagt. Legemiddelverket nuller derfor ut disse kostnadene for de periodene pasientene er innlagt på sykehus, da kostnadene allerede antas inkludert i kostnaden estimert per døgn innlagt på sykehus.

Legemiddelverket endrer også de månedlige kostnadene til oppfølging av HSCT. De totale kostnadene det første året etter HSCT er angitt til 59 152 for 12 måneder (2015 verdi) i FHI sin metodevurdering (21). Dette tilsvarer 31.203 NOK for **6** måneder, ikke for **en enkelt måned** slik firma har inkludert i sin modell.

Legemiddelverket endrer til en kostnad på 5200 pr måned i tråd med tallene fra den kilden firmaet har lagt til grunn.

Legemiddelverket vurderer også at det høyst sannsynlig vil være kostnader for helsetjenester for langtidsoverlevende (stadiet funksjonelt kurert), ettersom de aktuelle behandlingsregimene i mange tilfeller medfører økt morbiditet av ulik art.

Kostnaden i livets slutfase er en del høyere enn det som normalt legges til grunn. Denne kostnaden påvirker resultatene i liten grad, og er derfor ikke endret. Disse kan imidlertid ikke anses validert til bruk i andre metodevurderinger.

Legemiddelverket godtar de benyttede kostnadene, men har gjort en rekke endringer som angitt og begrunnet over.

Indirekte kostnader

Det er ikke inkludert indirekte kostnader.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 19: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Diskonterte tall.

	GO i kombinasjon med DNR og AraC	DNR og AraC	Differanse
Totale kostnader	2 989 084	2 953 837	35 246
Derav kostnader til induksjonsbehandling	1 186 000	938 000	248 000
Totale QALYs	4,33	3,87	0,46
Totale leveår	5,92	5,31	0,61
Merkostnad per vunnet QALY			76 789
Merkostnad per vunnet leveår			57 490

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i søker/producentens analyse bortsett fra følgende:

- Endret gjennomsnittlig alder i modellen fra 61,5 år til 68 år

- Endret dosering under andre induksjonsrunde slik at den er i tråd med doseringene i ALFA-0701 og godkjent preparatomtale
- Oppdatert til gjeldende legemiddelpriser (maks. AUP eksl.mva) eller endret til LIS-priser der aktuelt
- Endret kostnaden per liggedøgn til 5000 NOK per døgn basert på DRG-vekten for akutt leukemi
- Endret de månedlige kostnadene etter HSCT i tråd med kilden firmaet henviser til
- Ekskludert kostnader til helsetjenester for perioder hvor de samtidig er modellert døgnekostnader for innleggelse på sykehus.

Tabell 20 Endringer i analysen fra firmaets base case til SLVs hovedanalyse

Variabel	Firmaet analyse	Endret til	IKER (NOK)	Effekt på IKER(NOK)
Firmaets innsendte analyse			76 789	
Gj.snittsalder for populasjonen i modellen	61,5 år	68 år	97 546	Øker med ca. 20 000
Kostnad per døgn på sykehus	Brukt tall fra SAMDATA	Endret til døgnekostnad basert på DRG vekt for leukemi	206 428	Øker med ca. 110 000
Månedlige oppfølgingskostnader etter HSCT	31 202 per måned	5 200 (i tråd med kilden firma henviser til)	227 909	Øker med Ca. 20.000
Dosering under 2. induksjonsbehandling	35 mg/ m ² * 3 for daunorubicin	60 mg/m ² *2 for daunorubicin	227 909	Ingen
Kostnader til helsetjenester	Inkluderer kostnader til helsetjenester under innleggelse på sykehus	Legemiddelverket nuller ut kostnadene til helsetjenester i periodene pasientene er inneliggende på sykehus. Kostnadene til helsetjenester er inkludert i døgnekostnaden per døgn på sykehus.	234 532	Øker med < 10 000
Legemiddelpriser		Oppdatert til gjeldende maks. AUP eller LIS-priser der relevant (eksl.mva)	485 792	Øker med Ca 250 000
Legemiddelverkets hovedanalyse			485 792	

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 21: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Diskonterte tall.

	GO i kombinasjon med DNR og AraC	DNR og AraC	Differanse
Totale kostnader	1 544 449	1 359 738	184 711
Derav kostnader til induksjonsbehandling	542 305	298 748	243 558
Totale QALYs	3,65	3,27	0,38
Totale leveår	5,10	4,58	0,52
Merkostnad per vunnet QALY			485 792
Merkostnad per vunnet leveår			355 438

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Skifte av datasett fra investigator assessed til independent review group vurdering av resultatet av induksjonsbehandling mht til CR/CRp.
- Livskvalitetsvekten

Tabell 22 Enveis sensitivitets analyser

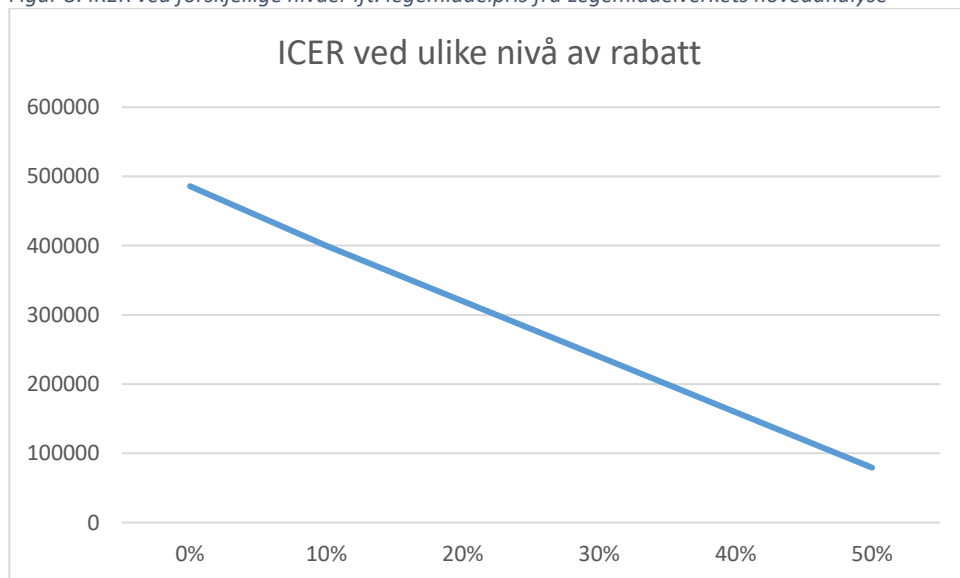
Variabel	Firmaet analyse	Endret til	IKER (NOK)	Effekt på IKER(NOK)
Legemiddelverkets hovedanalyse			485 792	
Modellens tidshorisont	40 år	30 år	486 343	Marginal
		20 år	507 787	Øker ca. 30.000

		10 år	686 937	Øker ca. 200.000
Kostnader i livets slutfase	240 764	Redusert med 25 %	500 986	Øker ca. 15.000
		Reduset med 50 %	516 179	Øker ca. 30.000
Datasett	Investigator assessed EFS	Independent review group assessed EFS	272 097	Reduksjon ca. 200.000
Nyttevekt stadiet CR/CRp	0,740	Økt 10%	464 887	Redusert < 20.000
		Redusert 10%	508 666	Øker ca. 20.000
Nyttevekt i stadiet funksjonelt kurert	0,790*	Redusert 10%	456 224	Redusert ca. 30.000
		Økt 10%	506 225	Økt ca. 30.000

*nedjusteres ved økende alder i modellen. Legemiddelverket har ikke testet effekt av varisjon på nyttevekt som aldersjusteres, kun når nyttevekten i stadiet er en konstant.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:

Figur 8: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets hovedanalyse



4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for GO i kombinasjon med DNR og AraC sammenlignet med DNR og AraC alene:

485 792 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (basert på maks AUP ekskl.mva for Mylotarg og gjeldende priser for andre legemidler i analysen- både maks AUP og LIS priser ekskl.mva)

355 438 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (basert på maks AUP ekskl.mva for Mylotarg og gjeldende priser for andre legemidler i analysen- både maks AUP og LIS priser ekskl.mva)

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 35 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP inkl. mva), når det legges til grunn at 80 pasienter er aktuelle for metoden. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Det er ikke antatt at det vil være forskjeller i budsjettvirkningene utover de direkte legemiddelkostnadene.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Det er ikke antatt at det vil være forskjeller i budsjettvirkningene utover de direkte legemiddelkostnadene.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har utført en hurtig metodevurdering av gemtuzumab ozogamicin til behandling av nydiagnostiserte CD33-positive AML-pasienter. I tillegg til nytte, ressursbruk og alvorlighet, er usikkerhet og budsjettvirkninger belyst.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Relativ effekt og sikkerhet av gemtuzumab ozogamicin som tillegg til behandling med cytarabin og daunorubicin, sammenlignet med behandling med cytarabin og daunorubicin alene, er dokumentert gjennom den randomiserte kontrollerte studien ALFA-0701. Tillegg av gemtuzumab ozogamicin økte median hendelsesfri overlevelse (primært endepunkt) statistisk signifikant sammenlignet med standard kombinasjonsbehandling, fra 9,5 måneder til 17,3 måneder (HR 0,56; 95% KI [0,42 – 0,76], investigator assessed).

Det er noe usikkerhet knyttet til parametrisering og fremskriving av nytte ved behandlingen. Særlig gjelder dette usikkerhet rundt morbiditet og mortalitet for overlevelse av «funksjonelt kurerte» pasienter. Legemiddelverket mener at den innsendte helseøkonomiske modellen er kompleks, basert på en lang rekke antagelser/forutsetninger, og at det er vanskelig å få oversikt over hvordan pasientene beveger seg i modellen over tid. Legemiddelverket har imidlertid etter en totalvurdering, og i tråd med NICE sin vurdering, godtatt at modellen legges til grunn.

I studiens observasjonstid ble det tillatt «compassionate use» av gemtuzumab ozogamicin for pasienter som opprinnelig var randomisert til komparatorarmen og hadde blitt behandlet deretter. Det er usikkert hvordan og i hvilken grad dette har påvirket resultatene av studien, men dette kan potensielt gi bias for bedre effekt i komparatorarmen eller gi inntrykk av dårligere bivirkningsprofil i komparatorarmen (begge pasientene i kontrollarmen som utviklet VOD hadde fått behandling med GO).

GO forventes ikke å ha effekt for pasienter med ugunstig cytogenetikk. Per i dag vil man ikke ha oversikt over en pasients cytogenetiske profil før oppstart av behandling, og det er derfor lagt til grunn i denne metodevurderingen at pasienter kan bli behandlet med GO uavhengig av cytogenetikk. Dersom raskere testsvar i fremtiden gjør det mulig å kun behandle pasienter som utfra cytogenetisk profil kan forventes å ha en positiv effekt av behandlingen, vil kostnadseffektiviteten være bedre enn beregnet i denne metodevurderingen.

Det er knyttet usikkerhet til den langsiktige effekten av gemtuzumab ozogamicin, da det i den kliniske studien som ligger til grunn for analysen ikke ble vist statistisk signifikante forskjeller i totaloverlevelse mellom behandlingsarmene. I den helseøkonomiske modellen legges det til grunn en gevinst i totaloverlevelse ved bruk av GO, og dette er derfor en forutsetning for resultatene som presenteres.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Det er kostnadsbesparende i analysen at færre pasienter i GO-armen gjennomgår transplantasjon. Selv om dette var tilfelle i studiens observasjonstid, avhenger rimeligheten av at dette vil vedvare av validiteten i antakelsen om at pasienter som ikke har relapsert på fem år er «kurerte» og ikke vil ha behov for stamcelletransplantasjon i fremtiden. Analysen har videre ikke inkludert kostnader til helsetjenester

for pasientene som blir «kurert». Legemiddelverket vurderer at dette er en underestimert av kostnadene til helsetjenester for denne gruppen, siden det vil være rimelig å anta økt morbiditet i denne pasientgruppen sammenlignet med normalbefolkningen grunnet det behandlingsregimet de har gjennomgått.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har beregnet at AML for denne populasjonen behandlet med standard behandlingsregime med cytarabin og daunorubicin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9-10 QALY. Dette er lavere enn i en nylig metodevurdering av pasienter med AML (Metodevurdering ID2017_025 Rydapt – ikke publisert per d.d). Dette skyldes at pasienter aktuelle for behandling med GO representerer pasienter både med gunstig, intermediær og ugunstig cytogenetikk, mens AML-pasientene i den nevnte andre metodevurderingen både er yngre på diagnosetidspunktet og i større grad kan plasseres i ugunstig diagnosegruppe.

Det er usikkert hvilken gjennomsnittlig alder pasienter aktuelle for behandling med GO vil ha i norsk klinisk praksis, og klinikerne Legemiddelverket har konferert har ikke vært entydige på dette området. En av klinikerne spiller inn at de fleste som får AML i dag er mellom 50-75 år, og at intensiv kjemoterapi rutinemessig gis til pasienter opp til 70 år, samt i noen tilfeller til spreke og motiverte pasienter opp til 75 år. Legemiddelverket mener derfor det er rimelig å anta at pasientene aktuelle for behandling med GO vil være noe yngre enn gjennomsnittet for den totale AML-populasjonen (snaut 70 år), og har lagt til grunn en gjennomsnittlig alder på 68 år i sine analyser. Dersom gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunkt for disse pasientene i realiteten er lavere, vil alvorligheten være høyere og kostnadseffektiviteten være bedre enn beregnet i denne metodevurdering. Motsatt vil være tilfelle dersom gjennomsnittlig alder er høyere enn 68 år.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det er beheftet usikkerhet ved flere av antakelsene som ligger til grunn for modelleringen av relativ nytte og kostnader forbundet med tilleggsbehandling med GO, som beskrevet tidligere. Legemiddelverket vurderer imidlertid at den totale usikkerheten i resultatene er på et akseptabelt nivå.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Pfizer estimerer at det vil være om lag 80 pasienter med *de novo* CD33-positiv AML som er aktuelle for behandling med intensiv kjemoterapikjemoterapi i året i Norge. Videre legger Pfizer til grunn at 70% av disse vil delta i kliniske studier, og dermed ikke være aktuelle for metoden. Legemiddelverket har i tråd med tidligere metodevurderinger på terapiområdet basert beregninger av budsjettvirkninger på totalt antall aktuelle pasienter, uten å gi fratrukk for deltakelse i kliniske studier, og har beregnet at budsjettkonsekvenser i år fem vil være om lag 35 millioner NOK (basert på maksimal AUP inkl. mva). Kliniske eksperter bekrefter imidlertid at studiedeltakelsen er høy (anslår 40-50%), og dersom man tar hensyn til dette vil budsjettkonsekvensene være lavere.

Statens legemiddelverk, 22-07-2019

Krystyna Hviding
fungerende enhetsleder

Ingrid Albert
Camilla Hjelm
Ania Urbaniak

REFERANSER

1. Norsk Elektronisk Legehandbok. Akutt myelogen leukemi [updated 28.12.2017. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>.
2. Propriis MSD, Raponi S, Diverio D, Milani ML, Meloni G, Falini B, et al. High CD33 expression levels in acute myeloid leukemia cells carrying the nucleophosmin (NPM1) mutation. *Haematol.* 2011;96(10):1548-51.
3. Helsedirektoratet. Pakkeforløp for akutt leukemi [updated 15.06.2018. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/akutt-leukemi-pakkeforlop/seksjon?Tittel=utredning-av-akutt-leukemi-7101#utredning>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2018 [updated 27.09.2018. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>.
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Mylotarg [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_no.pdf.
6. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Cerubidin [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatotaler/SpC/0000-05871.pdf>.
7. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Cytarabin [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatotaler/SpC/11-8190.pdf>.
8. 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.* 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 III ALFA-0701 trial. *Haematologica.* 2019;104(1):113-9.
10. 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.
11. Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Statistics in Medicine.* 2002;21(15):2175-97.
12. Watts JM, Wang XV, Litzow MR, Luger SM, Lazarus HM, Cassileth PA, et al. Younger adults with acute myeloid leukemia in remission for ≥ 3 years have a high likelihood of cure: The ECOG experience in over 1200 patients. *Leukemia research.* 2014;38(8):901-6.
13. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making.* 2013;33(6):743-54.

14. Othus M, Barlogie B, Leblanc ML, Crowley JJ. Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(14):3731-6.
15. Juliusson G, Karlsson K, Lazarevic V, Wahlin A, Brune M, Antunovic P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. *Cancer*. 2011;117(18):4238-46.
16. Regionala cancercentrum i Samverkan. Akut myeloisk leukemi (AML) Kvalitetsrapport från Nationella AML-registret för diagnosår 1997-2014 2016 [Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/aml-arsrapport-2016_20170206.pdf?v=27891ea6f9eb4595a18813739e6b248a].
17. Bower H, Andersson TM, Bjorkholm M, Dickman PW, Lambert PC, Derolf AR. Continued improvement in survival of acute myeloid leukemia patients: an application of the loss in expectation of life. *Blood cancer journal*. 2016;6:e390.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal TA399: Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399>].
19. Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, et al. Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(9):1241-9.
20. McKenzie L, Pol Mvd. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health*. 2009;12(1):167-71.
21. Giske L, Lauvrak V, Stoinska-Schneider A, Frønsdal K, Kvamme MK, Ormstad S, et al. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon for multippel sklerose. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 23–2015. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.

18/11986

22-07-2019 side 62/76

18/11986

22-07-2019 side 63/76

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med daunorubicin og cytarabin i kombinasjon.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. I henhold til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (2018) er median alder ved diagnosetidspunkt av AML i underkant av 70 år (4). Det er usikkert hvilken gjennomsnittlig alder pasienter aktuelle for behandling med GO vil ha i norsk klinisk praksis, men Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at de vil være noe yngre enn gjennomsnittet for den totale AML-populasjonen, og har derfor lagt til grunn en gjennomsnittlig alder på 68 år i sine analyser. Se Avsnitt 3.1 for utgreiing rundt dette.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 24 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens

² SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

³ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 23: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	68
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	13,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	4,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	9,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9-10 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁵.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 24: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Siden Mylotarg er en behandling som skal legges til (add on) til dagens behandling, er det antatt like kostnader for komparator og intervensjon foruten kostnadene til Mylotarg. Det er ikke antatt at Mylotarg vil medføre økte administrasjonskostnader til infusjon, ettersom disse pasientene allerede får infusjoner som del av dagens behandling.

Firma har i tråd med vurderingen over, kun tatt med legemiddelkostnadene i beregning av budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket er enig i at det er en rimelig tilnærming. Det legges videre til grunn at Mylotarg ikke vil bli tatt i bruk dersom legemiddelet ikke besluttes innført (mao. det vil ikke bli budsjettvirkning av Mylotarg dersom legemiddelet ikke innføres).

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Mylotarg (GO) presenteres i Tabell 25.

Tabell 25 Legemiddelverket estimat over antall pasienter aktuelle for behandling med Mylotarg dersom legemiddelet blir besluttet innført

År	1	2	3	4	5
Antall pasienter	80	80	80	80	80

Dersom Mylotarg ikke innføres, legger firma til grunn at samme antall vil behandles med dagens standardbehandling i de aktuelle årene.

Firma legger til grunn at det vil være om lag 80 pasienter med *de novo* CD33-positiv AML som er aktuelle for behandling med intensiv kjemoterapikjemoterapi i året i Norge. Av disse vil 50-80 % være aktuelle for deltagelse i kliniske studier. Kliniske eksperter legemiddelverket har konferert med anslår at om lag 40 – 50 % av totalpopulasjonen vil være aktuelle for deltagelsen i studier, og noe høyere for subgruppen som er CD33 positive. Firma har lagt til grunn at 70 % av pasientene vil inkluderes i kliniske studier, og har dermed landet på et estimat på 24 pasienter som er aktuelle for add on behandling med GO i år 5. Legemiddelverket vil i tråd med tidligere metodevurderinger på terapiområdet basere beregningene på antallet aktuelle pasienter uten fratrukk for kliniske studier, men vil også vise resultater basert på firmaets anslag om 70 % deltagelse i kliniske studier.

Tabell 26 Firmaets estimat over antall pasienter som vil bli behandlet med Mylotarg dersom legemiddelet blir besluttet innført

	2018	2019	2020	2021	2022
Antall pasienter	0	18	18	20	24

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Beregningen av legemiddelkostnadene per pasient legger til grunn at legemiddelet gis i tråd med SPC og den kliniske studien med induksjonsterapi og to runder med konsolideringsterapi. Legemiddelkostnaden til en enkelt pasient blir da om lag 442.000 NOK (basert på maks AUP-pris inkl. mva). Behandlingens varighet er under et år, så det vurderes som rimelig å presentere kostnadene til en pasient innen et kalenderår.

Legemiddelkostnadene for dagens standardbehandling er antatt like for intervensjon og komparator. Det er derfor ikke gjort beregninger av disse, ettersom disse ville blitt nullet ut mot hverandre i en budsjettanalyse som sammenligner kostnader med og uten innføring av Mylotarg.

A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 28.

Tabell 27 Budsjettvirkninger av å innføre GO til den aktuelle pasientpopulasjonen (basert på maks AUP inkl.mva) basert på Legemiddelverkets anslag på 80 aktuelle pasienter

År	1	2	3	4	5
Budsjettvirkning (NOK)	35 360 00	35 360 00	35 360 00	35 360 00	35 360 00

Tabell 28 Firmaets estimerte budsjettkonsekvens i årene 2018 - 2022 (basert på pris 88 578,50 NOK pr 5 mg Mylotarg. Maks AUP inkl. mva)

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Drug	kr	kr	kr	kr	kr
Acquisition Cost	-	7 972 065	7 972 065	8 857 850	10 629 420

Background management is assumed to be the same for all patients diagnosed with AML.

I studien (ALFA 0701), er forbruket til den enkelte pasient noe lavere enn angitt i SPC. Dersom det i praksis vil være slik at pasientene vil bruke mindre enn angitt i SPC, vil budsjettvirkningen være noe lavere enn presentert over.

Budsjettberegningene som er presentert av firma legger til grunn at en stor andel av pasientgrunnet vil inngå i kliniske studier, fremfor å få behandling med GO. Dersom denne andelen i realiteten er mindre, vil budsjettvirkningene være høyere enn presentert over.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over estimerer Legemiddelverket at å behandle aktuelle pasienter med Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 35 millioner NOK i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP inkl. mva). Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Dersom disse pasientene vil inngå i kliniske studier, kan budsjettvirkningene bli lavere. Firma anslår at dette vil gjelde 70 % av pasientene, og basert på en slik antagelse vil budsjettvirkningen være om lag 11 millioner NOK.

A.1.5 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Ikke vurdert som relevant å estimere, da det ikke er antatt forskjell i kostnadsbildet foruten de direkte legemiddelkostnadene.

A.1.6 Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten

Som for punktet over.

APPENDIKS3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrennes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve

resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt

intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PFIZER

Den 14.08.2019 sendte Pfizer inn en fullstendig HTA pakke for Mylotarg, inkludert budsjettanalyse og økonomisk modell. Den 04.09.2018 fikk vi dokumentasjonen godkjent, med et estimert tidspunkt for ferdigbehandlet analyse den 09.02.2018. Foreløpig metodevurderingsrapport fra SLV ble sendt til oss 01.07.2019.

Ettersom det ikke er referert eller brukt upublisert data har vi ingen kommentar til sladding. SLV har gitt en detaljert og god gjennomgang. Vi har noen kommentarer til endringer som er gjort i den helseøkonomiske analysen.

Alder: Alder er av Pfizer satt til 61,5 år i modellen ettersom dette er median alderen fra den kliniske studien og det er den kliniske studien som danner grunnlag for dataen i helseøkonomimodellen. Vi mener derfor det er mest korrekt å bruke den alderen som danner grunnlaget for dataen som fyller modellen. SLV har justert median alder i analysen opp til 68 år. Dette er kun litt under median alder for norske pasienter diagnostisert med AML som helhet. Eldre AML pasienter tolererer imidlertid i hovedsak ikke intensiv induksjonsbehandling. De vil dermed heller ikke være aktuell for behandling med Mylotarg, da det skal gis i kombinasjon med intensiv induksjonsbehandling. Dette har SLV også kommentert på i rapporten, men vi mener at 68 år likevel er for høyt til å representere median alder på pasientene som skal ha behandling med Mylotarg¹.

Kostnad på liggedøgn: Pfizer valgte å bruke SAMDATA til å estimere liggedøgnkostnader for denne pasientgruppe. SLV har korrigert dette og legger kostnad per liggedøgn basert på prisen av DRG 473, som er på ca. 170 000 og deler dette på det øvretrimpunktet for denne DRG som er 35². Øvretrimpunkt er en statistisk fastsatt øvre liggetidsgrense for den aktuelle DRG³. Dette kan derfor, slik vi forstår det, ikke anses som gjennomsnittsliggedøgn for denne DRGen. SLV oppnår dermed en liggedøgnkostnad til disse pasienten på 5 000 kroner, inkludert alle kostnader knyttet til oppholdet, noe vi mener gir et veldig lavt og urealistisk kostnadsanslag for en alvorlig syk pasientgruppe. Derfor valgte Pfizer å bruke SAMDATA sin gjennomsnittskostnad per liggedøgn i somatisk helsetjeneste på ca. 16 000 kroner. I en tidligere rapport fra SLV på ALL pasienter er det brukt en liggedøgnkostnad på ca. 43 000⁴, i denne rapporten⁵ blir det oppfordret til bruk av SAMDATA fra SLV. Hadde vi skulle inkludert kostnad per sykeepisode er vi enige i at DRGen hadde vært riktig å bruke.

Prisjusteringer: Det er vanskelig å kalkulere hvilken effekt endringen i legemiddelpriser til LIS priser har å si for resultatet, og vi har forståelse for at SLV ønsker å bruke LIS priser. Som allerede vist i rapporten, synes vi det er bra at resultatet av endringene i analysen er satt oversiktlig opp.

Mylotargsaken har allerede hatt en veldig lang saksbehandling med en utsettelse på nesten 6 måneder. Vi ber derfor om en rask videre saksgang og håper at vi har mulighet til å komme opp i nærmeste Beslutningsforum, som er i August 2019.

1 Nasjonalt handlingsprogram AML. Delkapittel 4.8

2 DRG-liste Somatikk 2019 og helsedirektoratets sider.

3 Rapport fra SAMDATA Spesialisthelsetjenesten 2015.

4 Ved søk på AML på Nye Metoder finner vi ingen ferdige metodevurderinger.

5 Metodevurdering Inotuzumab ozogamicin.

18/11986

22-07-2019 side 76/76