

# Mylotarg (gemtuzumabozogamicin) för behandling av akut myeloid leukemi (AML)

NT-rådets yttrande till regionerna 2019-03-07

## Rekommendation och sammanvägd bedömning

### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Mylotarg i kombination med daunorubicin (DNR) och cytarabin (AraC) bör användas för behandling av patienter från 15 år och uppåt med tidigare obehandlad, de novo CD33-positiv akut myeloid leukemi (AML) med fördelaktig eller intermediär cytogenetisk riskprofil, undantaget akut promyelocytleukemi (APL).

Tillståndets svårighetsgrad anses mycket hög.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.

Tillståndet är mindre vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

I TLV:s hälsoekonomiska värdering har effekten av Mylotarg i kombination med daunorubicin och cytarabin utvärderats vid behandling av akut myeloid leukemi. AML är en cancersjukdom som är heterogen, där ålder och ogynnsam cytogenetik är två faktorer som påverkar diagnosen negativt. Resultat från studier indikerar att patienter med fördelaktig och intermediär cytogenetisk riskprofil har större effektfördel av behandling med Mylotarg jämfört med dem med ofördelaktig cytogenetisk riskprofil. Det råder även osäkerhet om den långsiktiga effekten av Mylotarg.

Av totalpopulationen för AML är cirka 30 procent FLT3-positiva. För den gruppen är Rydapt (midostaurin) ett alternativ. Det finns ingen relativ effektfjämförelse mellan Rydapt och Mylotarg för FLT3-positiva, men Rydapt har lägre kostnad och högre kvalitet i det kliniska underlaget.

TLV värderar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Mylotarg jämfört med kombinationen daunorubicin och cytarabin till nära 300 000 kronor för hela patientpopulationen.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Mylotarg kan betraktas som kostnadseffektivt.

## Om läkemedlet

Gemtuzumabozogamicin är en CD33-riktad ADC (Antibody Drug Conjugates, monoklonal antikropp som är kemiskt kopplad till biologiskt aktiv substans). Gemtuzumab är en humaniserad IgG4-antikropp som specifikt känner igen humant CD33. Gemtuzumabozogamicin har en cancerbekämpande verkan som leder till cellcykelarrest och apoptotisk celldöd hos omogna normala celler av myelomonocytisk härkomst.

Mylotarg (gemtuzumabozogamicin) är indicerat för kombinationsbehandling med daunorubicin och cytarabin för behandling av patienter från 15 år och uppåt med tidigare obehandlad, de novo CD33-positiv akut myeloid leukemi (AML), undantaget akut promyelocytisk leukemi (APL).

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2018-04-19 och har sär-läkemedelsstatus.

Mylotarg är ett rekvisitionsläkemedel, som ges som infusion tillsammans med daunorubicin och cytarabin. I den aktuella indikationen ges Mylotarg som inledande induktionsbehandling och för patienter som uppnår komplett remission efter induktion rekommenderas upp till två konsolideringskuror.

## NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

### Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög). AML är en snabbt progredierande form av leukemi som innebär en mycket dålig prognos för patienter vars sjukdom inte svarar på behandling eller patienter som svarar men får återfall. Det är en heterogen sjukdom där ålder och gynnsam cytogenetik påverkar diagnosen negativt och förknippas med mycket förkortad livstid. Femårsöverlevnaden hos patienter under 50 år är 50-60 procent, 20–40 procent i åldern 50–70 år och mindre än 10 procent hos dem äldre än 70 år.

### Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Effekt och säkerhet av Mylotarg utvärderades i fas III-studien ALFA-0701, en randomiserad, multicenter, öppen studie som utvärderade effekten av gemtuzumabozogamicin i tillägg till daunorubicin + cytarabin versus enbart daunorubicin + cytarabin för induktions- och konsolideringsterapi hos AML-patienter. Studien omfattade 271 patienter (gemtuzumabozogamicin-arm, n = 135, kontrollarm, n = 136). I kontrollgruppen fick patienterna standardbehandlingen. För gemtuzumabozogamicin-gruppen var median händelsefri överlevnad (EFS) 17,3 (13,4–30,0) månader jämfört med 9,5 (8,1–12) månader för jämförelsegruppen (HR=0,56; 95 % KI:0,42–0,76, P=0,0002). Den kliniska studien ALFA-0701 visade gemtuzumabozogamicin i tillägg till daunorubicin och cytarabin statistiskt signifikant fördel avseende effektmåttet EFS jämfört med enbart daunorubicin och cytarabin. Vid mätning av EFS för olika riskklassificeringar framgår att subgruppen av patienter med fördelaktig eller intermediär cytogenetik hade större fördel av gemtuzumabozogamicin jämfört

med de med ofördelaktig cytogenetik. Studien visade ingen statistiskt signifikant skillnad avseende total överlevnad (OS).

En metaanalys med individuella patientdata bestående av fem randomiserade, kontrollerade studier (inklusive ALFA-0701) har genomförts. I metaanalysen ingick totalt 3 331 patienter och av dessa randomiserades hälften till gemtuzumabozogamicin och hälften till jämförelsegrupper. Oddskvoten (OR) för överlevnad för gemtuzumabozogamicin versus de som inte fick gemtuzumabozogamicin var 0,91 (95 % KI: 0,84–0,99, P=0,02), till fördel för gemtuzumabozogamicin-gruppen. Resultatet från metaanalysen stödjer observationen från ALFA-0701 att patienter med ofördelaktig cytogenetik, har sämre effekt av Mylotarg jämfört med de med fördelaktig och intermediär cytogenetisk riskprofil då ingen effekt av Mylotarg kunde påvisas i denna grupp (OR= 1,00 (0,84 - 1,18; p = 1,0).

#### **Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen**

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Den pivotala studien ALFA-0701 var randomiserad, öppen och omfattade ett relativt stort patientantal som visade statistiskt signifikant effekt på det primära effektmåttet (EFS), dock inte på sekundära effektmåttet OS. I studien framgår det att subgruppen av patienter med fördelaktig eller intermediär cytogenetik hade större fördel med gemtuzumabozogamicin jämfört med de med ofördelaktig cytogenetisk profil, men det bör beaktas att patientunderlaget i subgruppen med ofördelaktig cytogenetik är begränsat och att konfidensintervallen för jämförelserna var breda. Metaanalysen med ett stort patientunderlag bekräftar dock denna slutsats. TLV noterar dock att de ingående studierna i metaanalysen inte är fullt kompatibla med ALFA-0701-studien.

#### **Förekomst av tillståndet**

Tillståndet är mindre vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt). Cirka 350 patienter per år insjuknar i AML, men endast en mindre andel är aktuella för behandling med Mylotarg, eftersom Mylotarg inte rekommenderas till patienter med ofördelaktig cytogenetisk riskprofil, FLT3-positiva, de äldsta patienterna och grupper som förväntas ha tillräckligt bra effekt med enbart kemoterapi. Antalet patienter aktuella för behandling är utifrån detta cirka 50 patienter per år.

#### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

Enligt TLV:s bedömning uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) nära 300 000 kronor för hela patientpopulationen.

#### **Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen**

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Patienter med ofördelaktig cytogenetik ingår i den hälsoekonomiska modellen och för dessa patienter är effekten av Mylotarg osäker. Avsaknaden av statistiskt signifikant skillnad i OS mellan behandlingsarmarna i den pivotala studien innebär ett stort osäkerhetsmoment i den hälsoekonomiska värderingen. Även om tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen är låg, bedöms säkerheten i att behandlingen är kostnadseffektiv vara hög.

## **Referenser**

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR](#)

## Länkar till mer information

[Assessment report](#)

[ALFA-0701](#)

[Metaanalys, Hills et al 2017](#)

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.