
GEMTUZUMAB OZOGAMICIN (MYLOTARG)

AKUT MYELOID LEUKÆMI

OPSUMMERING

Baggrund

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

Analyse

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

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

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

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

Konklusion

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

Liste over forkortelser

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

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

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

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

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

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

5 Diskussion	20
---------------------	-----------

6 Referencer	21
---------------------	-----------

LOG

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

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

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

1 BAGGRUND

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

1.1 Problemstilling

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

1.2 Patientpopulation

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

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

1.3 Behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)

Indikation

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

Virkningsmekanisme

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

Dosering

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

1.3.1 Komparator

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

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

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

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

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

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

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

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

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

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

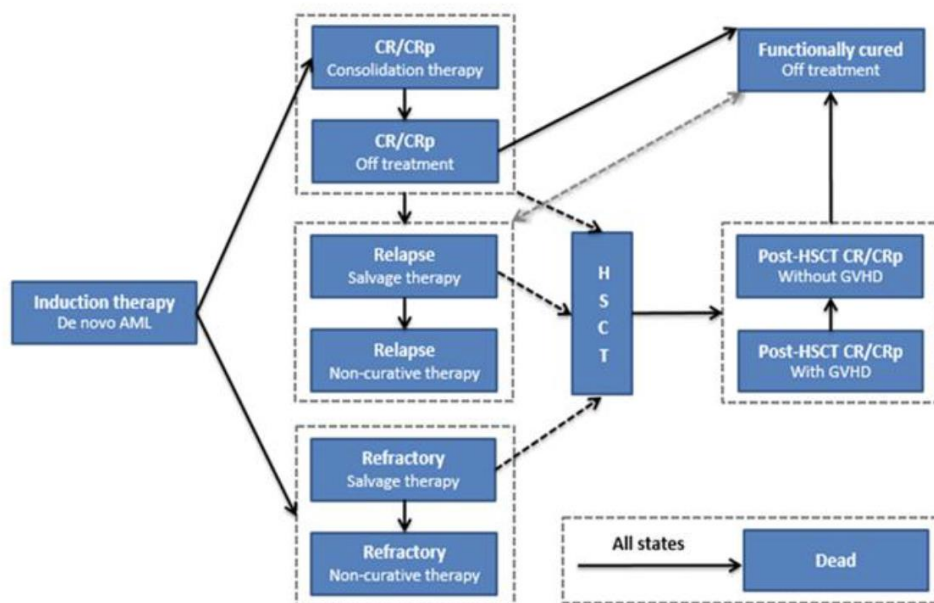
Modellen der bliver gennemgået i det følgende afsnit samt resultaterne heraf er derfor udelukkende gældende for P1.

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

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

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

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



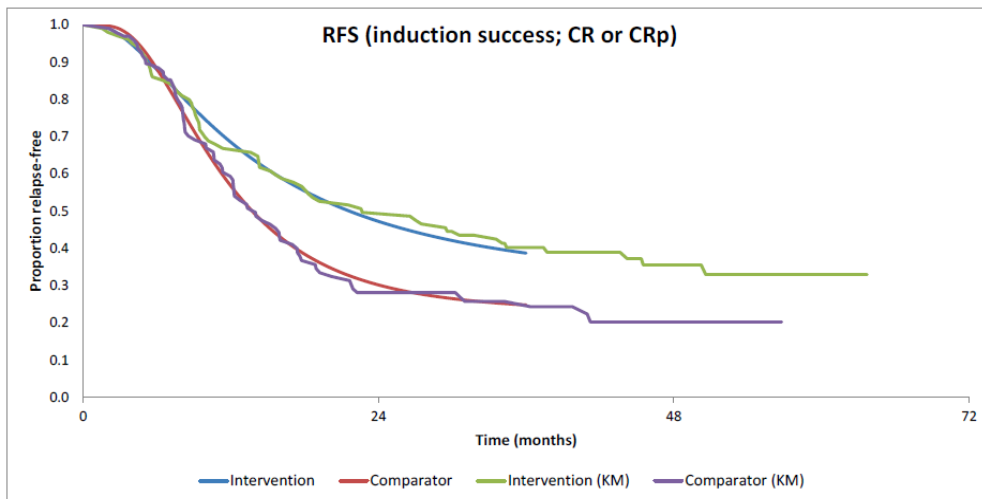
Figur 1: Modelstruktur.

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

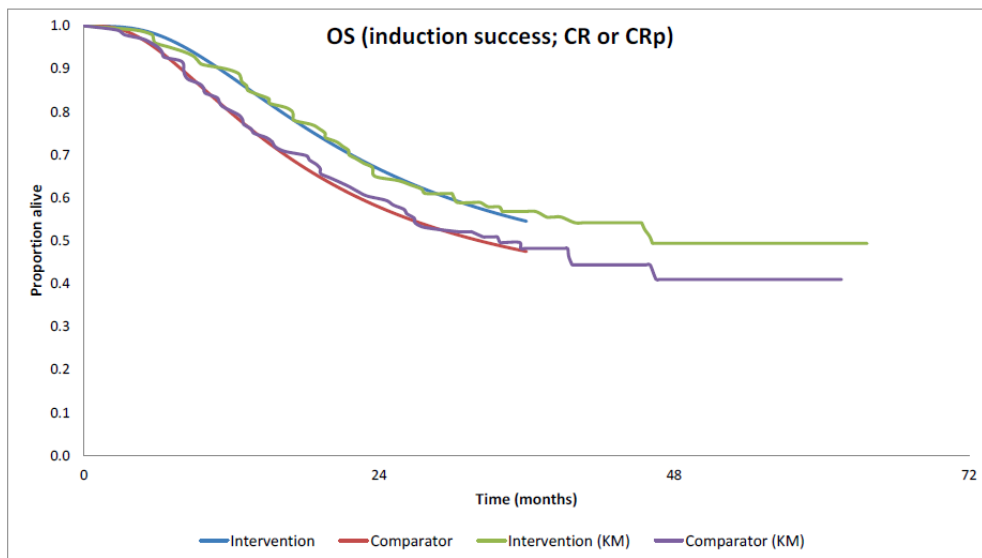
Patienter i CR/CRp- relaps- og refraktærstadierne gennemgår yderligere transitioner for at opfange de forskellige behandlingsveje alt efter respons på behandlingen. Patienter i CR/CRp modtager en eller to konsolideringscyklusser baseret på hvor stor en andel der modtog det i ALFA-0701 studiet(4) og bevæger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

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

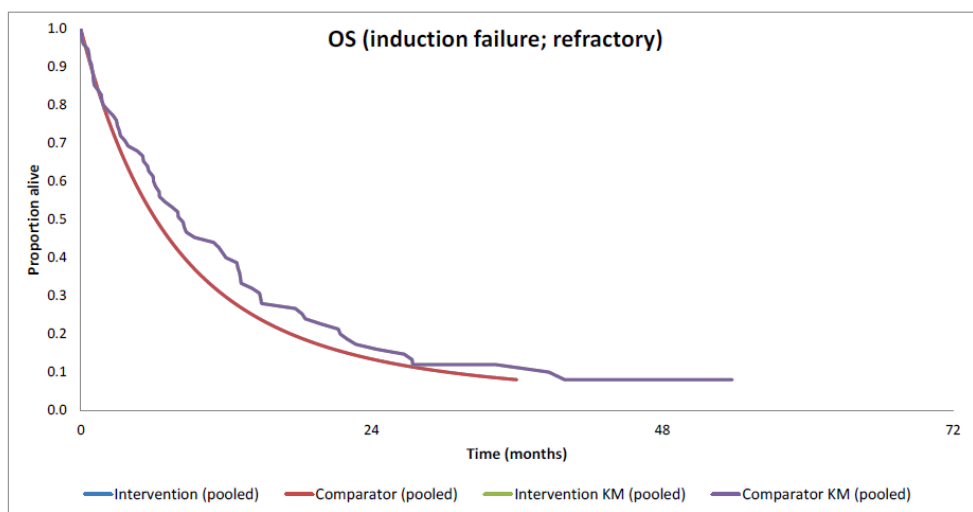
I figur 2, figur 3 og figur 4 er de valgte funktioner og Kaplan-Meyer OS- og RFS-kurve vist.



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



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



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

Amgros' vurdering

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

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

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

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

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

2.1.2 Analyseperspektiv

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

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

Amgros' vurdering

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

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

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

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

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

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

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

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

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

Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.

Hospitalsomkostninger

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

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

Tabel 2: Lægemiddeladministrationsomkostninger, hospitalsomkostninger, DKK.

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

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

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

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

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

Amgros' vurdering

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

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

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

Bivirkninger

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

Amgros' vurdering

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

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

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

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

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

Palliativ behandling

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

Amgros' vurdering

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

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

Patientomkostninger

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

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

Amgros' vurdering

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

2.2 Følsomhedsanalyser

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

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

Amgros' vurdering

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

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

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

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

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

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

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

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

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

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

Tabel 6: Ansøgers følsomhedsanalyser, DKK.

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

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

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

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

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

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

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

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

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

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

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

Resultat af analyserne kan ses i tabel 8.

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

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

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

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

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

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

Amgros' vurdering

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

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

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	18	20	20	21	21
Anbefales ikke	14	17	18	18	18
Totale budgetkonsekvenser	4	3	2	3	3

Amgros' vurdering

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

4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

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

Amgros' vurdering

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

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

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros budgetkonsekvensanalyse tager udgangspunkt i Amgros hovedanalyse.

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

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

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

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

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

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

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

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

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

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

5 DISKUSSION

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

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

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

6 REFERENCER

1. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2018 Dec 19];35(9):934–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28297624>
2. Facts and Statistics | Leukemia and Lymphoma Society [Internet]. [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://www.lls.org/http%3A//llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Leukemia>
3. CHMP. Mylotarg: EPAR - Product Information [Internet]. [cited 2018 Dec 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_en.pdf
4. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2012 Apr 21 [cited 2018 Dec 20];379(9825):1508–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482940>
5. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin til akut myeloid leukæmi (AML).
6. NHS Blood and Transplant. Unrelated Donor Stem Cell Transplantation in the UK. 2014;

