

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## BESPONSA (INOTUZUMAB OZOGAMICINA)

*BESPONSA é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo. Doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC), não previamente submetidos a transplantação da medula.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/07/2020

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 14/07/2020

#### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Inotuzumab ozogamicina

**Nome do medicamento:** Besponsa

**Apresentação(ões):** 1 unidade; Pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 1 mg; nº registo: 5720610

**Titular da AIM:** Pfizer Europe MA EEIG

#### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** BESPONSA é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo. Doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC), não previamente submetidos a transplantação da medula.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Besponsa (Inotuzumab ozogamicina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento em monoterapia de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo. Doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC).

Face ao comparador quimioterapia à escolha do investigador o medicamento mostrou valor terapêutico acrescentado menor em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo, não previamente submetidos a transplantação de medula.

Não foi demonstrado o benefício adicional de inotuzumab ozogamicina em comparação com quimioterapia à escolha do investigador: em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo, previamente submetidos a transplantação de medula; e em doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC).

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** BESPONSA é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo. Doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC), não previamente submetidos a transplantação da medula.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Bespona (Inotuzumab ozogamicina) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

---

## **1. Epidemiologia e caracterização da doença**

A leucemia linfoblástica é uma doença rara, com uma taxa de incidência entre 1.1 a 1.7/100.000 habitantes ano. É mais frequente nas crianças que representam cerca de 2/3 dos casos. O maior pico de incidência ocorre entre os 2 e os 5 anos de idade. Caracteriza-se pela proliferação medular de células indiferenciadas, mais frequentemente de linhagem

pré-B, em 80% dos casos, ou pré-T nos restantes. Em Portugal, em 2010, de acordo com os dados do Registo Oncológico foram diagnosticados 107 casos de leucemia linfoblástica. A proliferação das células leucémicas na medula provoca anemia, neutropenia e trombocitopenia. Com a progressão da doença pode haver envolvimento de outros órgãos para além da medula e do sangue, sendo o envolvimento do sistema nervoso central um dos mais temidos. A leucemia linfoblástica é hoje uma doença com um potencial de cura muito elevado, especialmente na idade pediátrica onde cerca de 80% dos doentes ficam curados com a terapêutica de primeira linha. Em relação aos adultos, os resultados são muito inferiores, sendo as taxas de cura na ordem dos 30 a 40%. As recidivas da doença, especialmente as formas precoces (recidiva nos primeiros 12 meses de tratamento), são na maioria das vezes resistentes à quimioterapia e levam à morte do doente.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O Besponsa (inotuzumab ozogamicina) é um anticorpo monoclonal humanizado anti CD22, conjugado com um antibiótico citotóxico a caliqueamicina. O antigénio CD22 é expresso à superfície dos blastos em mais de 90% dos casos de leucemia linfoblástica pré-B. O Besponsa reconhece o antigénio CD22 ao qual se liga. O complexo formado pela ligação do anticorpo é rapidamente internalizado na célula. No interior da célula a caliqueamicina liberta-se do anticorpo e liga-se ao DNA onde provoca lesões que desencadeiam apoptose.

O Besponsa é administrado na dose de 1,8mg/Kg por ciclo, ev (0,8mg/kg no dia 1, e 0,5mg/kg no dia 8 e dia 15). O primeiro ciclo tem uma duração de 21 dias e os ciclos subsequentes de 28 dias. Podem ser administrados até um máximo de 6 ciclos. Após documentação da remissão a dose de Besponsa no dia 1 diminui para 0,5mg/kg.

O tratamento convencional da recidiva da leucemia linfoblástica tem como base esquemas de quimioterapia. Não existe um protocolo standard, o esquema utilizado é variável de instituição para instituição e depende do protocolo utilizado na primeira linha. Os protocolos FLAG, ALL-REZ-BFM e BF12 são opções terapêuticas nos doentes com leucemia linfoblástica em recidiva, tendo como principal objetivo obter remissão completa que permita prosseguir para alotransplante de medula óssea.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com LLA, com recidiva após primeira linha de quimioterapia, sem alotransplante realizado	Inotuzumab ozogamicina	Esquema de poliquimioterapia (por exemplo, quimioterapia baseada em fludarabina, citarabina e fatores estimuladores de colónias de granulócitos – FLAG)
Doentes adultos com LLA, com recidiva após duas ou mais linhas de quimioterapia, sem alotransplante realizado	Inotuzumab ozogamicina	Esquema de poliquimioterapia (por exemplo, quimioterapia baseada em fludarabina, citarabina e fatores estimuladores de colónias de granulócitos – FLAG)
Doentes adultos com LLA, não elegíveis para quimioterapia, sem alotransplante realizado	Inotuzumab ozogamicina	Melhores cuidados de suporte
Doentes adultos com LLA, com recidiva após alotransplante de medula óssea	Inotuzumab ozogamicina	Esquema de poliquimioterapia (por exemplo, quimioterapia baseada em fludarabina, citarabina e fatores estimuladores de colónias de granulócitos – FLAG)

### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Qualidade de Vida	Crítico
Taxa de respostas completas	Crítico
N.º de eventos adversos	Importante
N.º de eventos adversos grau 3-4	Crítico

Interrupção do tratamento por eventos adversos	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Foi considerada a evidência submetida pela empresa<sup>3</sup>, que incluiu um estudo randomizado de fase 3 (estudo INO-VATE ALL).

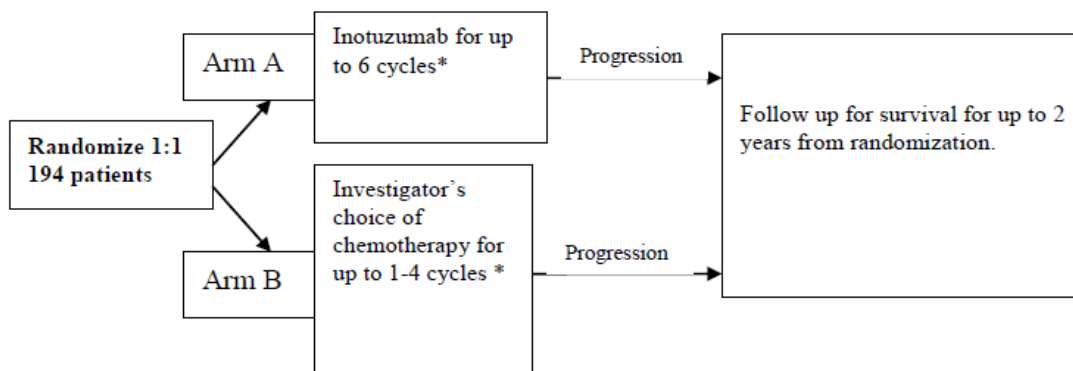
### Estudo INO-VATE ALL<sup>1</sup>

#### *Desenho de estudo*

O estudo INO-VATE ALL<sup>1</sup> foi um estudo de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 326 doentes adultos, com leucemia linfoblástica aguda, recidivante ou refratária, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem inotuzumab ozogamicina (n=109), ou terapêutica padrão (n=109), e avaliou a sobrevivência global e a remissão completa. Não foi permitido *crossover* entre grupos. Os doentes que atingiram remissão completa podiam ser submetidos a transplantação de medula ao critério dos investigadores.

O desenho do estudo INO-VATE ALL<sup>2</sup> está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo ENGOT-OV16/NOVA*



\* At any cycle, at the discretion of the investigator, patients who achieve a response to treatment (CR or CRi) may undergo stem-cell transplant. These patients will be followed for progression and survival.

### *Critérios de inclusão e exclusão*

Para serem elegíveis para o estudo, os doentes tinham de cumprir cumulativamente os seguintes critérios: adultos (com pelo menos 18 anos); terem uma leucemia linfoblástica aguda, CD22-positiva, recidivante ou refratária (ie  $\geq 20\%$  de blastos CD22-positivos elegíveis para terapia de salvamento 1 (recidiva morfológica após tratamento inicial ou doença resistente [sem CR/CRi] após tratamento inicial, ou terapia de salvamento 2 (recidiva morfológica após terapia de salvamento 1 ou doença resistente após terapia de salvamento 1). Doentes com LLA Philadelphia positivo (Ph+) tinham de ter falência de tratamento com pelo menos um inibidor da tirosina cinase de segunda geração; envolvimento da medula óssea com  $\geq 5\%$  de linfoblastos; estado funcional ECOG de 0 a 2; função hepática adequada, definida como uma bilirrubina total sérica  $\leq 1,5$  vezes o limite superior do normal (no caso de invasão tumoral do fígado  $\leq 2$  vezes o limite superior do normal) e transaminases  $\leq 2,5$  vezes o limite superior do normal; e função renal adequada definida como uma creatinina sérica  $\leq 1,5$  vezes o limite superior do normal ou depuração de creatinina  $\geq 40$  mL/minuto.

Foram excluídos os doentes com recidiva extra-medular isolada; com leucemia de linhagem mista ou de Burkitt; com leucemia do sistema nervoso central ativa (os doentes com sintomas do SNC requeriam uma punção lombar para excluir doença do SNC); que realizaram quimioterapia ou radiação craneo-espinal nas duas semanas anteriores (excetuava-se esteroides, hidroxiureia, mercaptopurina oral, metotrexato, vincristina, tioguanina, e inibidores da tirosina cinase como terapêutica de manutenção ou para reduzir a contagem de blastos no sangue periférico, ou tratamento de recidiva do SNS); que tivessem feitos anticorpos monoclonais nas 6 semanas anteriores; que tivessem sido submetidos a transplantação alogénica da medula óssea ou submetidos a outras imunoterapias anti-CD22 nos 4 meses prévios; com doença de enxerto contra o hospedeiro importante; com linfoblastos no sangue periférico superiores a  $10.000/\mu\text{L}$ ; com vasculites sistémicas ou doenças com imunodeficiência primária ou secundária (por exemplo, VIH ou doença inflamatória grave); com infeção crónica por hepatite B ou C; ou submetidos a cirurgia major nas 4 semanas prévias.

Foram ainda excluídos doentes com problemas médicos graves não controlados ou instáveis (por exemplo, função cardíaca instável ou doença pulmonar instável); com história de doença veno-oclusiva hepática ou síndrome de obstrução sinusoidal; com

outros cancros; com QTcF > 470 msegundos em 3 ECGs consecutivos ou com história de arritmias ventriculares significativas; com enfarte do miocárdio nos 6 meses anteriores; com doença hepática crónica; e doentes com infeções graves não controladas.

### ***Randomização e alocação aos braços de tratamento***

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem inotuzumab ozogamicina (n=109), ou terapia à escolha do investigador (n=109), que incluía um de três regimes: fludarabina, citarabina e fatores estimuladores de colónias de granulócitos (FLAG), ou citarabina com mitoxantrona, ou citarabina em alta dose (HiDAC).

A randomização foi feita através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da randomização. No braço controlo, os investigadores tinham de selecionar o tratamento antes do doente ser randomizado.

A randomização foi estratificada por duração da primeira remissão (<12 meses vs ≥12 meses), a terapia de salvamento que o doente irá receber (salvamento 1 ou 2), e idade do doente (<55 ou ≥55 anos).

O estudo foi aberto, pelo que os participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado. Contudo, a remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta foram avaliados por uma comissão independente de adjudicação de *endpoints* que desconhecia os braços a que os doentes estavam alocados.

### ***Procedimentos***

Os doentes no grupo inotuzumab ozogamicina receberam o fármaco endovenoso numa dose inicial de 1,8 mg por metro quadrado de superfície corporal, por ciclo: receberam 0,8 mg no dia 1 de cada ciclo e 0,5 mg nos dias 8 e 15. O ciclo 1 durou 21 dias e os ciclos subsequentes duraram 28 dias. Os doentes receberam até 6 ciclos. Após atingirem uma remissão completa ou uma remissão completa com recuperação hematológica



incompleta, a dose que foi administrada no dia 1 de cada ciclo foi reduzida para 0,5 mg, mantendo esta dose até ao final do estudo.

No grupo da terapia à escolha do investigador, os doentes receberam um de três regimes: fludarabina, citarabina e fatores estimuladores de colónias de granulócitos (FLAG), até 4 ciclos de 28 dias (citarabina na dose de 2,0 gramas por metro quadrado nos dias 1 a 6; fludarabina na dose de 30 miligramas por metro quadrado por dia nos dias 2 e 6; fatores estimuladores de colónias de granulócitos na dose de 5 µg por quilo de peso por dia ou na dose habitual na instituição) ou citarabina com mitoxantrona, até 4 ciclos de 15 a 20 dias (citarabina na dose de 200 mg por metro quadrado por dia nos dias 1 e 7; mitoxantrona na dose de 12 mg por metro quadrado por dia nos dias 1 a 3); ou citarabina em alta dose (HiDAC), até um ciclo de 12 doses (na dose de 3 g por metro quadrado cada 12 horas, ou uma dose de 1,5 g por metro quadrado nos doentes com idade igual ou superior a 55 anos).

No caso de toxicidade a administração seguinte era alterada do seguinte modo: dentro de um ciclo, interrupção do fármaco até à recuperação adequada ou omissão da dose durante um dado ciclo; entre ciclos: a administração do próximo ciclo podia ser adiada devido à toxicidade do ciclo anterior.

Foi feito mielograma no screening; entre os dias 16 e 28 dos ciclos 1 a 3; e a cada 1 a 2 ciclos daí em diante.

Os procedimentos efetuados durante o estudo são apresentados na Tabelas 1 a 3.

Tabela 1: Procedimentos durante o estudo

Protocol Activity	Screen <sup>17</sup> -28 days from randomization	Cycles 1-3			Cycles 4-6			End of Treatment (EOT) <sup>22</sup> (All patients: 4 weeks from the last dose of study drug)
		Day 1	Day 8	Day 15	Day 1	Day 8	Day 15	
Study Visit Window (Days)		±2	±2	±2	±2	±2	±2	±3
Informed Consent <sup>17</sup>	X							
CD22 Immunophenotyping <sup>1</sup>	X							
Antibodies to inotuzumab (Arm A only) <sup>2</sup>		X			X			X
Medical History	X							
Weight/height <sup>4</sup>	X	X			X			X
Vital Signs and Physical Examination <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG PS	X							X
Hematology <sup>5</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood Chemistry <sup>5</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis/urine protein to creatinine ratio <sup>7</sup>	X				X			X
Coagulation <sup>8</sup>	X	X			X			X
Pregnancy test <sup>9</sup>	X	X			X			X
Chest X-ray	X							
HbsAg and anti- HCV <sup>6</sup>	X							
ECG (in triplicate) <sup>10</sup>	X (3-28 days prior to randomization)	See Table 3 for additional time points						X
Pharmacokinetics (Arm A only)		See Table 3 for time points						
LVEF <sup>11</sup>	X							
Randomization <sup>12</sup>	X							
Premedications (Arm A)		X	X	X	X	X	X	
<b>Study Treatments</b>		See protocol Section 5						
Bone marrow aspirate and clinical disease assessments <sup>13</sup>	X	Done at Day 16-28 of Cycles 1, 2 and 3, then every 1-2 cycles or as clinically indicated						X
Karyotyping/FISH Immunophenotyping/Minimal residual disease (MRD)/Bone marrow biopsy <sup>14</sup>	X	Done in patients with suspected CR and/or CRi <sup>14</sup>						

Protocol Activity	Screen <sup>17</sup> -28 days from randomization	Cycles 1-3			Cycles 4-6			End of Treatment (EOT) <sup>22</sup> (All patients: 4 weeks from the last dose of study drug)
		Day 1	Day 8	Day 15	Day 1	Day 8	Day 15	
Radiological Assessment <sup>15</sup>	X	As clinically indicated. See <a href="#">Appendix 1</a> .						
Assessment of CNS disease <sup>21</sup>	X <sup>21</sup>	As clinically indicated <sup>21</sup>						
AE/SAE and concomitant medications <sup>16</sup>	X	Assessed throughout the study until End of Treatment visit						
EORTC and EQ-5D surveys <sup>20</sup>		X			X			X
Plasma for micro RNA <sup>19</sup>		X						X
Retained Pharmacogenomic Samples <sup>18</sup>		X						
Additional procedures or samples may be undertaken as medically required at the discretion of the Investigator. These data may be recorded on the CRF (eg, local MRD analysis if done at the site). Additional blood samples may be taken, or additional tests conducted in existing samples, for analyses at central or local laboratories in order to provide the best possible guidance on improving the medical management of study patients on emerging safety findings during the conduct of the study.								

Tabela 2: Procedimentos durante o seguimento a longo prazo

Study Procedures	Disease Follow-up <sup>1</sup>	Survival Follow-up <sup>2</sup>
Study Visit	every 12-24 weeks <sup>1</sup>	every 12 weeks
Serum chemistry <sup>3</sup>	X	
Hematology <sup>3</sup>	X	
Coagulation test (INR/PT) <sup>3</sup>	X	
ECOG performance status	X	
Bone marrow aspirate and disease assessments <sup>4</sup>	X	
Other anticancer therapy <sup>5</sup>	X	X
Survival status <sup>2</sup>	X	X
<p>1. Disease Follow-up: For patients who have discontinued treatment but have not progressed, starting approximately 12 weeks after the last disease assessment, disease will be assessed every 12 weeks (<math>\pm 1</math> week) up to 1 year from randomization and every 24 weeks (<math>\pm 2</math> weeks) between year 1 and 2, and whenever clinically indicated, until relapse. Aspirates or biopsies collected for disease assessment after EOT (during the follow-up period) will not be sent to the central vendor.</p> <p>2. Survival follow-up: starting approximately 12 weeks (<math>\pm 1</math> week) after documented disease progression and continuing approximately every 12 weeks (<math>\pm 1</math> week) for up to 5 years after randomization, or for 2 years from randomization of the last patient, whichever occurs first. Can be conducted by telephone or email.</p> <p>3. Coagulation, hematology and serum chemistry (limited to total bilirubin, alkaline phosphatase, ALT, AST, GGT, LDH and albumin) required for one year after randomization or until new anti-cancer treatment. For patients in disease follow up beyond a year from randomization, CBC with differential and platelets required until disease progression.</p> <p>4. Bone marrow aspirate and extramedullary disease assessments (See <a href="#">Appendix 1</a>). Performed every 12 weeks (<math>\pm 1</math> week) for 1 year from randomization, and every 24 weeks (<math>\pm 2</math> weeks) between year 1 and 2, and whenever clinically indicated. Disease assessments to include liver and spleen assessments. No bone marrow aspirate is necessary if non-response or progressive disease/relapse can be diagnosed from peripheral blood evaluation.</p> <p>5. To include anticancer medications, cancer-related radiotherapy, and cancer-related surgical therapies. Start/stop date will be collected for 2 years (total, relative to the day of randomization). Also at least the first post-study salvage therapy (re-induction) and response will be reported in the CRF (refractory or responsive disease). Post-study transplant information including conditioning treatments will be collected for up to 2 years from randomization.</p>		

Tabela 3: Avaliação laboratorial

Hematology Panel:	Chemistry Panel:	Coagulation Panel <sup>2</sup> :	Urinalysis <sup>3</sup> :	Hepatitis Screening:
WBC count with differential including blast count <sup>1</sup>	Sodium	INR or prothrombin time (PT)	pH	Hepatitis B surface antigen (HbsAg)
	Potassium	Activated partial thromboplastin time or partial thromboplastin time (APTT or PTT)	Protein or albumin	Antibody to hepatitis C virus (anti-HCV)
Hemoglobin	Magnesium		Urine protein to creatinine ratio <sup>3,5</sup>	
Platelet count	Calcium		Blood/hemoglobin	
	Creatinine		Ketones or acetone	
	Albumin			
	Alanine aminotransferase (ALT)			
	Aspartate aminotransferase (AST)			
	Glucose			
	Phosphorus			
	Total Bilirubin			
	Direct bilirubin only if total is elevated			
	Blood urea nitrogen (BUN) or urea			
	Uric acid or urate			
	Alkaline phosphatase			
	Lactate dehydrogenase (LDH)			
	Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)			
	Total protein			
	Amylase and/or Lipase <sup>4</sup>			

## *Outcomes*

Os *outcomes* primários foram a remissão completa (incluindo a remissão completa com remissão hematológica incompleta) e sobrevivência global.

Os *outcomes* secundários incluíram medidas de segurança, duração da remissão, sobrevivência livre de progressão, a taxa de transplantação de medula subsequente, e a percentagem de doentes com remissão completa e resultados abaixo do limiar de doença residual mínima (o limiar de doença residual mínima foi definido como 0,01% de blastos na medula).

A resposta completa foi definida como o desaparecimento da leucemia definido como menos de 5% de blastos na medula e ausência de blastos periféricos, com recuperação da hematopoiese definida como uma contagem de neutrófilos de pelo menos 1000 por  $\mu\text{L}$ , e de plaquetas de pelo menos 100.000 por  $\mu\text{L}$ . Era necessário que o estado da doença extra-medular fosse C1, definido como desaparecimento completo de toda a doença extra-medular mensurável e não mensurável, ausência de novas lesões, diminuição do baço e outros órgãos previamente aumentados e não serem palpáveis. Incluído na definição de desaparecimento completo da doença, admitia-se que em doentes com pelo menos uma lesão mensurável, todos os gânglios linfáticos superiores a 1,5 cm no seu maior diâmetro se reduzissem para inferior ou igual a 1,5 cm, e todos os gânglios linfáticos com maior diâmetro entre 1,0 e 1,5 cm se reduzissem para menos de 1 cm, ou a soma total dos seus maiores diâmetros reduzir-se em 75%.

A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a randomização até à morte de qualquer causa.

## *Análise estatística*

O estudo foi conduzido de forma aberta, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com inotuzumab ozogamicina é superior à terapia à escolha do investigador, em relação aos *outcomes* sobrevivência global e resposta completa.

Estimou-se que com uma randomização a 1:1, seriam necessários 218 doentes, para fornecer um poder de 88,5%, a um nível de alfa de 1,25% (unilateral), para detetar uma

diferença entre grupos em relação ao outcome remissão completa, com uma diferença entre grupos de 24% (61% no grupo inotuzumab ozogamicina e 37% no grupo controlo). Estimou-se também que um acréscimo de pelo menos 325 doentes, e 248 eventos sobrevivência global teriam um poder de 80% para detetar um aumento na sobrevivência global de 50% (mediana do grupo inotuzumab ozogamicina 6,45 meses; grupo controlo 4,30 meses; hazard ratio 0,67), a um alfa unilateral de 1,25%. O alfa unilateral de 2,5% foi dividido pelos dois outcomes primários (1,25% para cada um).

Estavam previstas duas análises interinas de sobrevivência global, a primeira quando tivessem ocorrido 25% dos 248 eventos estimados como necessários, para avaliar futilidade, a segunda quando tivessem ocorrido pelo menos 60% dos 248 eventos estimados como necessários, para avaliar futilidade e eficácia. As análises interinas foram corrigidas para multiplicidade usando um p de 0,0208.

As análises de eficácia foram realizadas na população *intention-to-treat*, que incluiu todos os doentes aleatorizados, e as análises de segurança incluíram todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma administração da medicação de estudo.

## Resultados

### *Fluxo de doentes*

Entre 27 de Agosto de 2012 e a data do *cutoff* a 2 de Outubro de 2014, foram incluídos 279 doentes (141 doentes no grupo inotuzumab ozogamicina e 138 doentes no grupo controlo). Receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo 259/279 doentes (92,8%), 139/141 doentes (98,6%) no grupo inotuzumab ozogamicina, e 120/138 doentes (86,9%) no grupo controlo, e foram incluídos na análise de segurança.

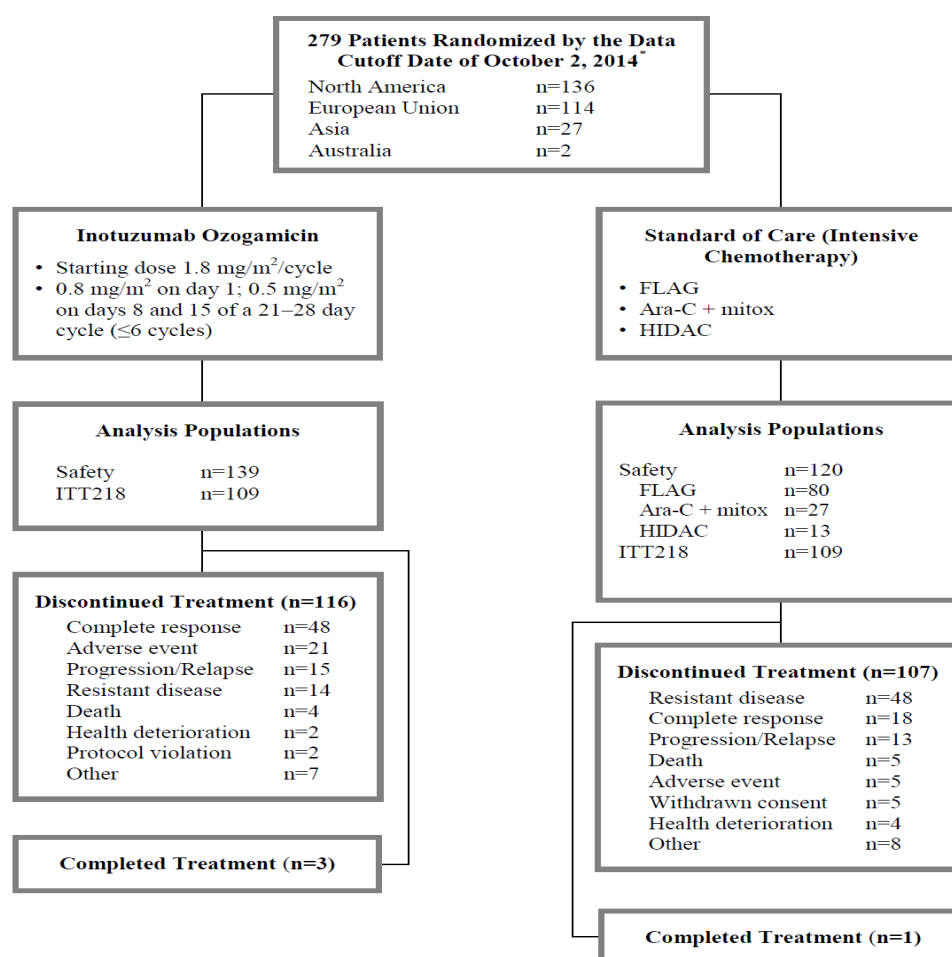
Posteriormente, 47 doentes foram randomizados, perfazendo um total de 326 doentes. A 8 de Março de 2016, quando tinham sido observados 252 eventos (estimados como necessários 248) foi feito um corte (*snapshot* da base de dados) e analisada a sobrevivência global.

Na população de segurança foram iniciados 369 ciclos de tratamento no grupo inotuzumab ozogamicina e 152 ciclos de tratamento no grupo controlo (106 ciclos de FLAG, 29 ciclos de citarabina mais mitoxantrona, e 17 ciclos de citarabina em alta dose).

Os doentes no grupo inotuzumab ozogamicina receberam uma mediana de 3 ciclos (intervalo 1 a 6), e os doentes no grupo controlo receberam uma mediana de 1 ciclo (intervalo 1 a 4). Menos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina receberam pelo menos 2 ciclos de tratamento (22% vs 73%).

O fluxo de doentes à data do cutoff de 2 de Outubro de 2014 está representado na Figura 2. No grupo inotuzumab ozogamicina, 116/141 doentes (82,3%) descontinuaram o tratamento, a maioria (48/141; 34%) por resposta completa. No grupo controlo, 107/138 doentes (77,5%) descontinuaram o tratamento, a maioria (48/138; 34,8%) por resistência da doença.

Figura 2: Fluxo de doentes (cut off 2 de Outubro de 2014)



Fonte: Extraído de referência 2

### Características basais dos doentes

As características basais dos primeiros 218 doentes incluídos no estudo INO-VATE ALL<sup>2</sup> por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 4.



Tabela 4: Características basais dos doentes (cut off 2 de Outubro de 2014)

Characteristic	Inotuzumab Ozogamicin Group (N= 109)	Standard- Therapy Group (N= 109)
Age		
Median (range) — yr	47 (18–78)	47 (18–79)
Distribution — no. (%)		
<55 yr	66 (61)	69 (63)
≥55 yr	43 (39)	40 (37)
Male sex — no. (%)	61 (56)	73 (67)
Race — no. (%)†		
White	76 (70)	79 (72)
Asian	17 (16)	17 (16)
Black	1 (1)	2 (2)
Other	15 (14)	11 (10)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	43 (39)	45 (41)
1	50 (46)	53 (49)
2	15 (14)	10 (9)
Missing data	1 (1)	1 (1)
Salvage-treatment phase — no. (%)		
First	73 (67)	69 (63)
Second	35 (32)	39 (36)
Missing data	1 (1)	1 (1)
Duration of first remission — no. (%)		
<12 mo	62 (57)	71 (65)
≥12 mo	47 (43)	38 (35)
Previous stem-cell transplantation — no. (%)	17 (16)	22 (20)
No. of previous induction therapies — no. (%)		
1	75 (69)	69 (63)
2	33 (30)	39 (36)
3	1 (1)	1 (1)
Response to most recent previous induction therapy — no. (%)		
Complete response	78 (72)	74 (68)
Partial response	9 (8)	7 (6)
Treatment-resistant disease	17 (16)	18 (17)
Progressive or stable disease	4 (4)	10 (9)
White-cell count — per mm <sup>3</sup>		
Median	3500	3800
Range	0–47,400	100–51,000
Peripheral-blast count§		
Median — per mm <sup>3</sup>	175.4	39.3
Range — per mm <sup>3</sup>	0–42,660	0–31,500

Missing data — no. (%)	1 (1)	1 (1)
No circulating peripheral blasts — no. (%)	42 (39)	48 (44)
<b>Characteristic</b>	<b>Inotuzumab Ozogamicin Group (N= 109)</b>	<b>Standard-Therapy Group (N= 109)</b>
Bone marrow blasts — no. (%)		
<50%	30 (28)	29 (27)
≥50%	77 (71)	78 (72)
Missing data	2 (2)	2 (2)
CD22 expression — no. (%)¶		
<90%	24 (22)	24 (22)
≥90%	74 (68)	63 (58)
Missing data	11 (10)	22 (20)
Karyotype — no. (%)		
Normal**	27 (25)	23 (21)
Ph-positive	14 (13)	18 (17)
t(4;11)-positive	3 (3)	6 (6)
Other abnormalities	49 (45)	46 (42)
Unknown or missing data	16 (15)	16 (15)

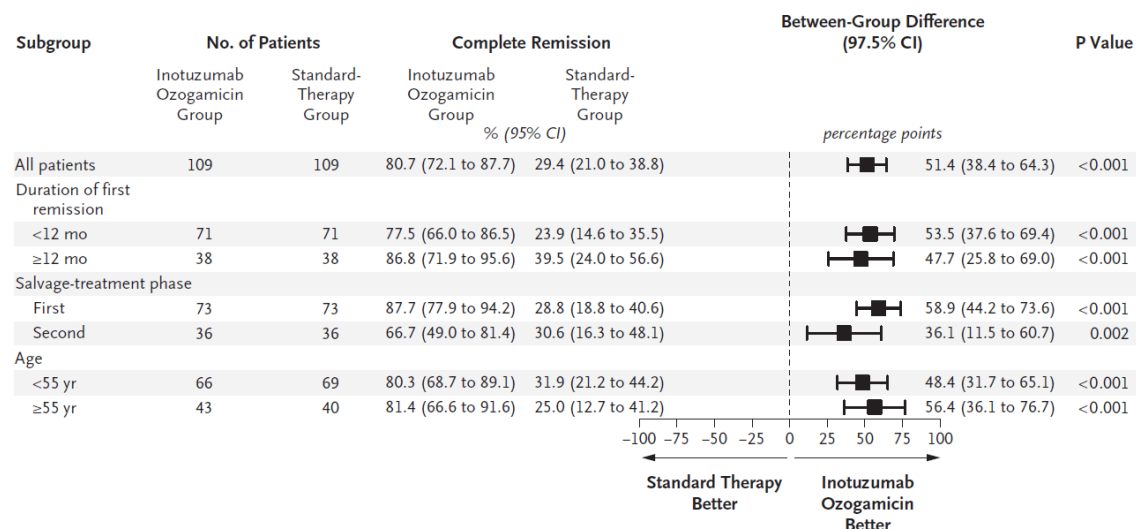
## *Eficácia*

### *Taxa de remissão completa*

As análises de eficácia em relação ao outcome remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta foram realizadas nos primeiros 218 doentes (109 doentes em cada grupo). A taxa de remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta foi de 80,7% (IC95% 72,1 a 87,7) no grupo inotuzumab ozogamicina, e de 29,4% (IC95% 21,0 a 38,8) no grupo controlo ( $P < 0,001$ ).

A taxa de remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta de acordo com os fatores de estratificação da randomização encontra-se na Figura 3.

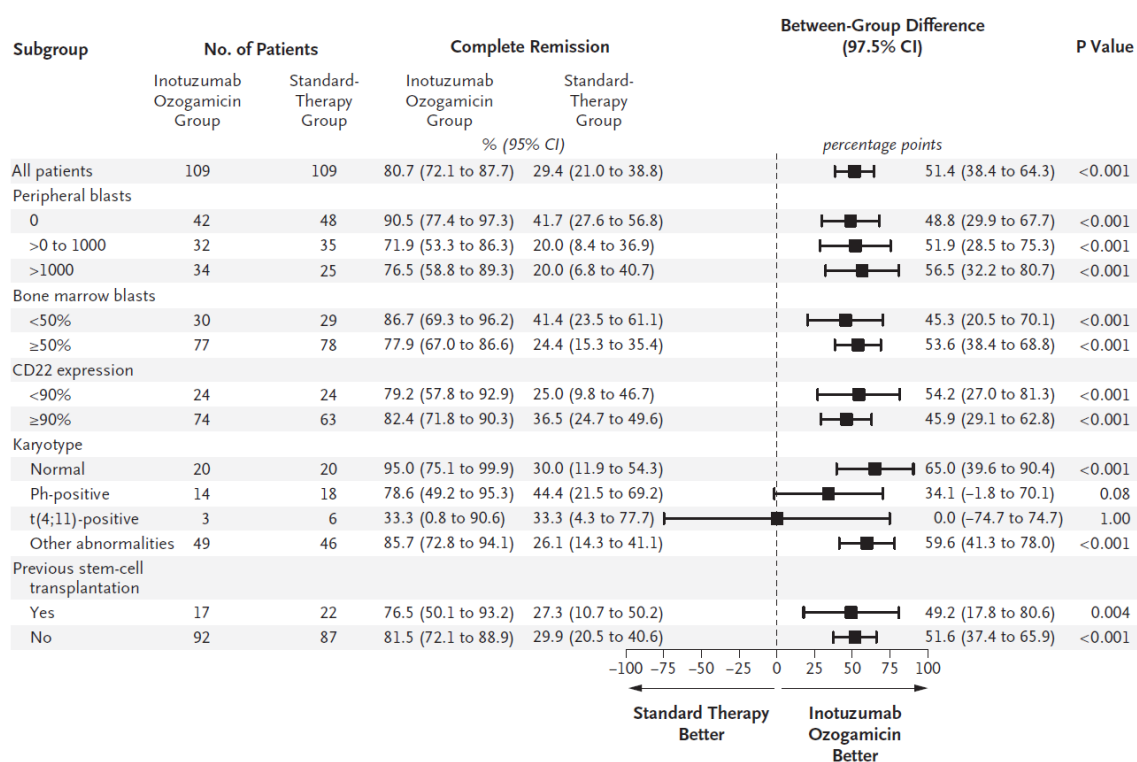
Figura 3: Taxa de remissão completa em função dos fatores de estratificação da randomização



Na população com LLA Ph+ a proporção de doentes com remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta foi de 78,6% (IC95% 49,2 a 95,3) no grupo inotuzumab ozogamicina, e de 44,4% (IC95% 21,5 a 69,2) no grupo controlo (diferença entre grupos 34,1 (IC95% -1,8 a 70,1; p= 0,08). Em 16 doentes de cada grupo faltavam dados sobre o cariotipo. A taxa de remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta em função das características basais encontra-se na Figura 4.

Em ambos os grupos, a maioria dos doentes atingiu uma remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta no final do primeiro ciclo de tratamento (64/88 doentes [73%] no grupo inotuzumab ozogamicina; 29/32 doentes [91%] no grupo controlo).

Figura 4: Taxa de remissão completa em função das características basais



Foram submetidos a transplantação da medula óssea imediatamente após terapêutica de estudo, 45/109 doentes (41%) no grupo inotuzumab ozogamicina, e 12/109 doentes (11%) no grupo controlo ( $p < 0,001$ ).

A duração da remissão nos doentes submetidos a transplantação de medula óssea, avaliada pelo investigador, foi de 5,5 meses (IC95% 4,9 a 8,0) no grupo inotuzumab ozogamicina, e de 5,7 meses (IC95% 0,8 a NA) no grupo controlo. Os dados globais por grupo de tratamento em relação ao outcome remissão completa, encontram-se na Tabela 5 e na Figura 5.

Tabela 5: Taxa de remissão completa

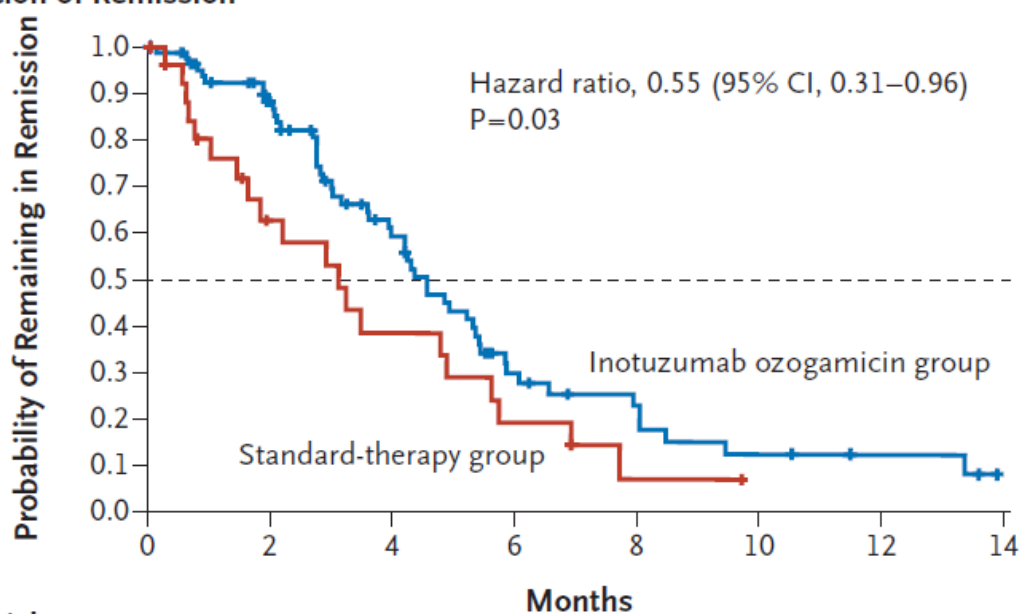
End Point	Group Inotuzumab		Ozogamicin		Standard-Therapy		Between-
	Group	P Value†	Group	Difference	Group	Difference	(97.5% CI)
Complete remission or complete remission with incomplete hematologic recovery							
Total	88/109	80.7 (72.1–87.7)	32/109	29.4 (21.0–38.8)	51.4 (38.4–64.3)	<0.001	
Bone marrow blast results below threshold for minimal residual disease	69/88	78.4 (68.4–86.5)	9/32	28.1 (13.7–46.7)	50.3 (29.9–70.6)	<0.001	
Complete remission							
Total	39/109	35.8 (26.8–45.5)	19/109	17.4 (10.8–25.9)	18.3 (5.2–31.5)	0.002	
Bone marrow blast results below threshold for minimal residual disease	35/39	89.7 (75.8–97.1)	6/19	31.6 (12.6–56.6)	58.2 (31.9–84.4)	<0.001	
Complete remission with incomplete hemato-logic recovery							
Total	49/109	45.0 (35.4–54.8)	13/109	11.9 (6.5–19.5)	33.0 (20.3–45.8)	<0.001	
Bone marrow blast results below threshold for minimal residual disease	34/49	69.4 (54.6–81.7)	3/13	23.1 (5.0–53.8)	46.3 (16.2–76.4)	0.004	

\* The remission-analysis population includes the first 218 patients who underwent randomization in the intention-to-treat population. Confidence intervals for rates were calculated by means of the Clopper–Pearson method, and confidence intervals for between-group differences were calculated by means of the asymptotic method.

† The two-sided P values for between-group differences were determined by means of the chi-square test or Fisher’s exact test (if any cell count was <5)

Figura 5: Duração da remissão avaliada pelo investigador

**A Duration of Remission**



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14
Inotuzumab ozogamicin group	85	59	34	14	9	5	3	0
Standard-therapy group	31	13	8	4	1	0	0	0

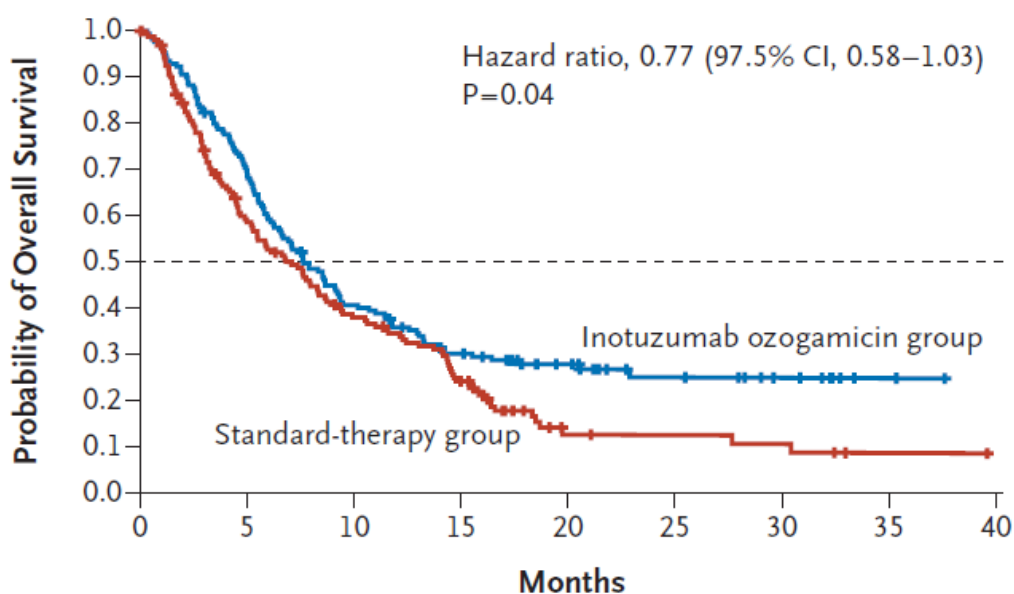
**Sobrevivência global (data de cutoff 2 de Outubro de 2014)**

À data de cutoff de 2 de Outubro de 2014, as análises de sobrevivência incluíram 328 doentes (164 doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e 162 doentes no grupo controlo).

A mediana de sobrevivência global foi de 7,7 meses (IC95% 6,0 a 9,2) no grupo inotuzumab ozogamicina, e de 6,7 meses (IC95% 4,9 a 8,3) no grupo controlo (hazard ratio 0,77; IC95% 0,58 a 1,03; p= 0,04).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global são apresentadas na Figura 6.

Figura 6: *Sobrevivência global (data de cutoff 2 de Outubro de 2014)*



No. at Risk										
		0	5	10	15	20	25	30	35	40
Inotuzumab ozogamicin group	164	112	62	41	24	13	8	2	0	0
Standard-therapy group	162	85	51	30	6	5	4	1	0	0

Globalmente, 13% dos doentes no grupo inotuzumab e 17% dos doentes no grupo controlo apresentavam LLA Ph+. Na população com LLA Ph+, observaram-se mortes em 21/22 doentes (%) no grupo inotuzumab, e em 21/27 doentes (%) (*hazard ratio* 1,167; IC 97,5% 0,583 a 2,336).

***Sobrevivência global (data de cutoff 8 de Março de 2016)***

À data de *cutoff* de 8 de Março de 2016, as análises de sobrevivência incluíram 328 doentes (164 doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e 162 doentes no grupo controlo).

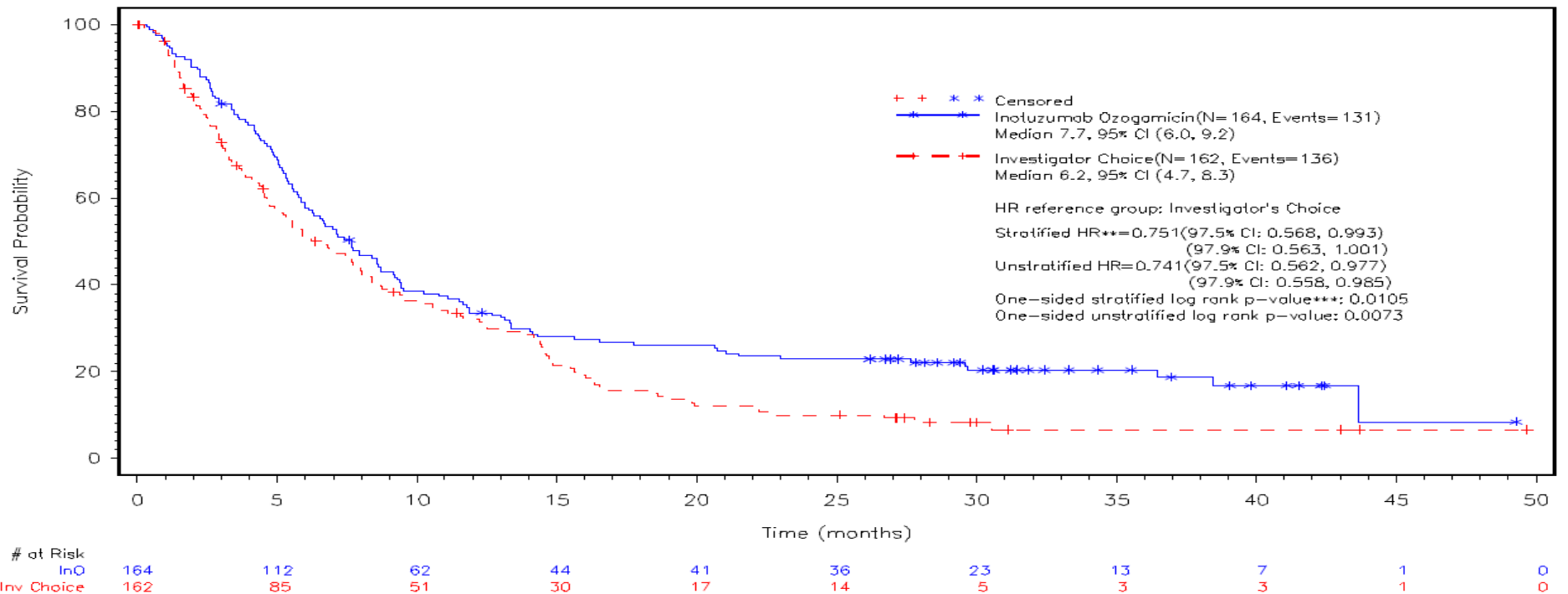
A mediana de sobrevivência global foi de 7,7 meses (IC95% 6,0 a 9,2) no grupo inotuzumab ozogamicina, e de 6,2 meses (IC95% 4,7 a 8,3) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,75; IC97,5% 0,57 a 0,99; *p*= 0,0105).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global são apresentadas na Figura 7.

Na data de cutoff de 8 de Março de 2016, não existem dados do efeito do tratamento na sobrevivência global de doentes sem alotransplante prévio realizado, por linha de tratamento (1 vs 2). Uma análise de sub-grupos, mostrou que nos doentes com uma linha prévia de tratamento se observaram mortes em 81/108 doentes (75%) no grupo inotuzumab e em 91/107 doentes (85,1%) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,643; IC 97,5% 0,456 a 0,909); nos doentes com duas linhas prévias de tratamento observaram-se mortes em 50/56 doentes (89,3%) no grupo inotuzumab e em 45/55 doentes (81,8%) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,977; IC 97,5% 0,615 a 1,552). Nos doentes com alotransplante prévio observaram-se mortes em 26/29 doentes (89,7%) no grupo inotuzumab e em 21/32 doentes (65,6%) no grupo controlo (*hazard ratio* 1,450; IC 97,5% 0,748 a 2,811), e nos doentes sem transplante prévio observaram-se mortes em 105/135 doentes (77,8%) no grupo inotuzumab e em 115/130 doentes (88,5%) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,635; IC 97,5% 0,468 a 0,862). Estes dados são apresentados na Figura 8.



Figura 7: Sobrevivência global (data de cutoff 8 de Março de 2016)



Source: [Figure 14.2.2](#)

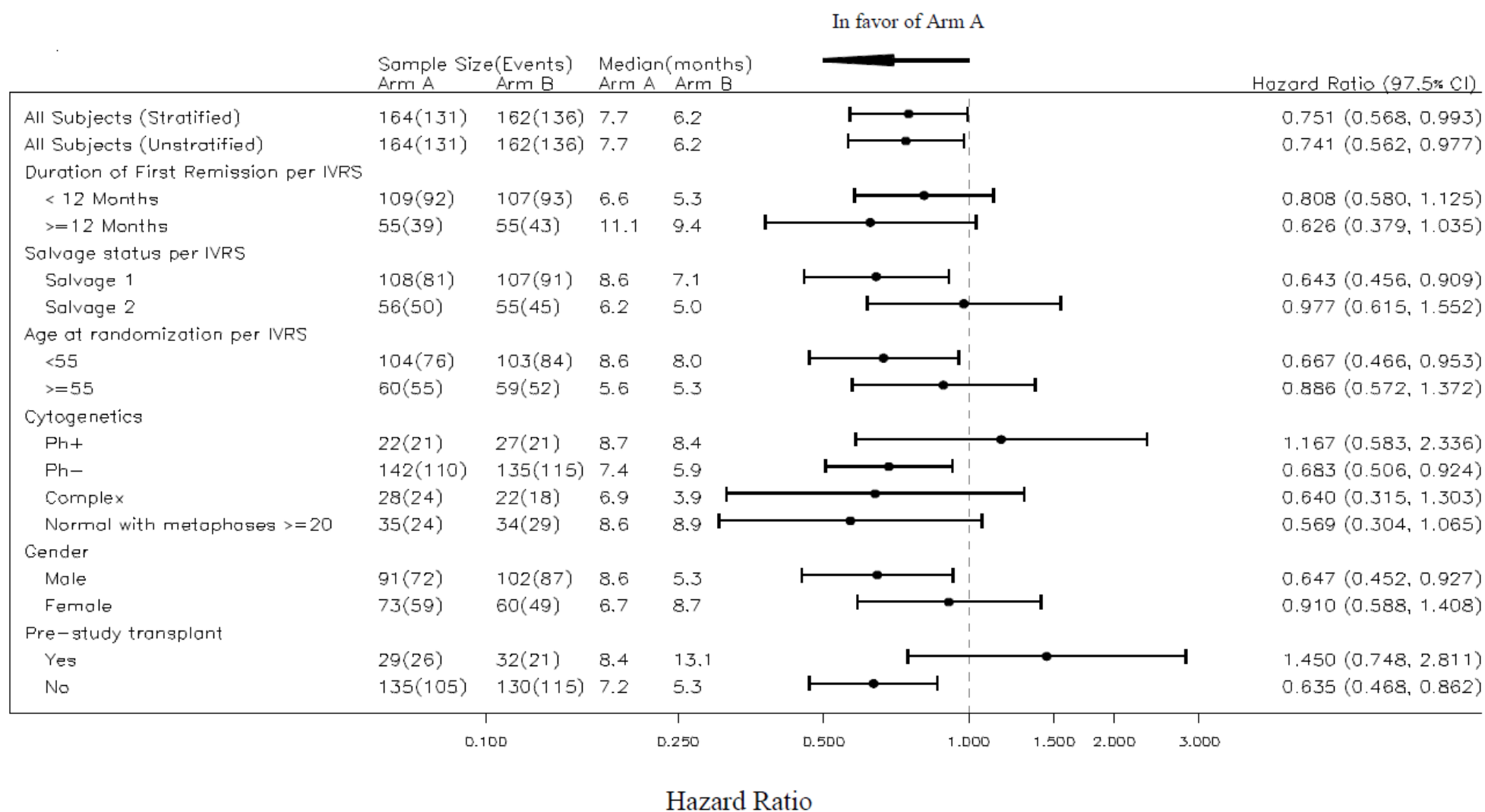
\*\* From stratified Cox proportional hazards model. The stratification factors were duration of first remission (<12 months or ≥12 months); salvage treatment (Salvage 1 or 2); patient age at randomization (<55 years or ≥55 years). All factors were per IVRS.

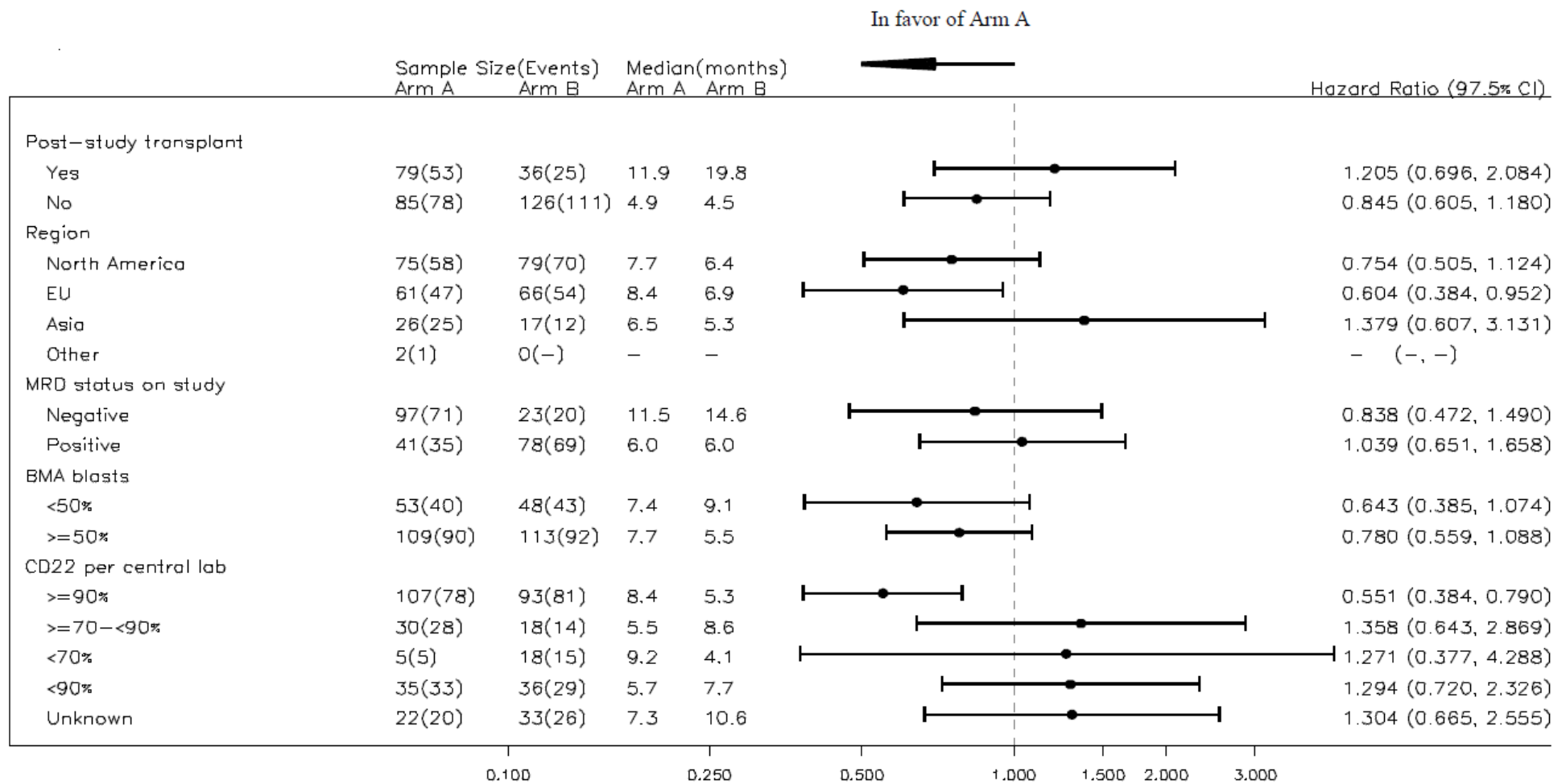
\*\*\* From 1-sided stratified log-rank test. The stratification factors were duration of first remission (<12 months or ≥12 months); Salvage treatment (Salvage 1 or 2); Patient age at randomization (<55 years or ≥55 years). All factors were per IVRS.

Defined Investigator's choice of chemotherapy (control arm) was 1 of the defined chemotherapy regimens (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC).

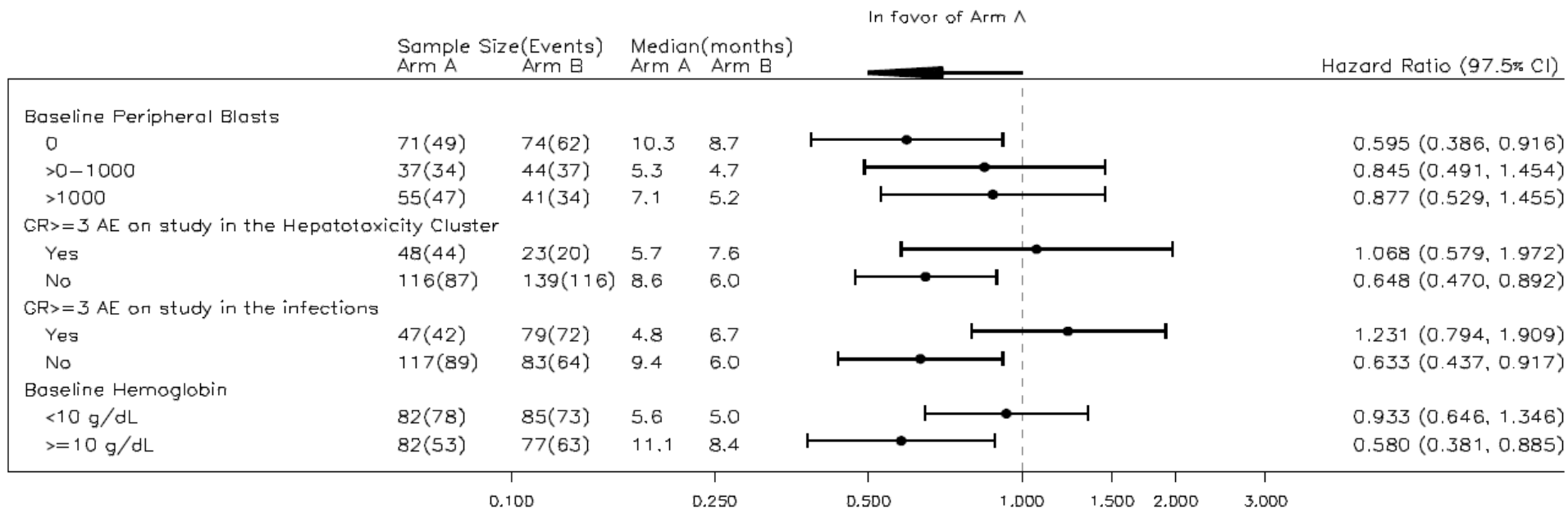
Abbreviations: # at risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; FLAG=fludarabine + cytarabine + G-CSF; G-CSF=granulocyte-colony stimulating factor; HIDAC=high-dose cytarabine; HR=hazard ratio; InO=inotuzumab ozogamicin; Inv Choice=Investigator's choice of chemotherapy; ITT=intent-to-treat; IVRS=interactive voice response system; MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; N=number of patients.

Figura 8: Sobrevivência global em função dos modificadores de efeito de tratamento (data de cutoff 8 de Março de 2016)





Hazard Ratio



### Hazard Ratio

Source: [Figure 14.2.2.15.1](#)

Arm A=inotuzumab ozogamicin; Arm B=Defined Investigator's choice of chemotherapy.

Defined Investigator's choice of chemotherapy (control arm) was 1 of the defined chemotherapy regimens (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC).

Except All Patients (Stratified), unstratified hazard ratio and corresponding CI were displayed. Reference level for hazard ratio is Investigator Choice.

For All Patients (Stratified), the stratification factors were duration of first remission (<12 months or ≥12 months); salvage treatment (Salvage 1 or 2); patient age at randomization (<55 years or ≥55 years). All factors were per IVRS.

See [Cluster Terms for Analysis of Safety](#) Version 2.1 MedDRA v19.1 for definition of preferred terms included for cluster terms.

Abbreviations: AE=adverse event; BMA=bone marrow aspirate; CD22=cluster of differentiation-22; CI=confidence interval; EU=European Union; FLAG=fludarabine + cytarabine + G-CSF; G-CSF=granulocyte-colony stimulating factor; GR=Grade; HIDAC=high-dose cytarabine; ITT=intent-to-treat; IVRS=interactive voice response system; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRD=minimal residual disease; MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; v=version.

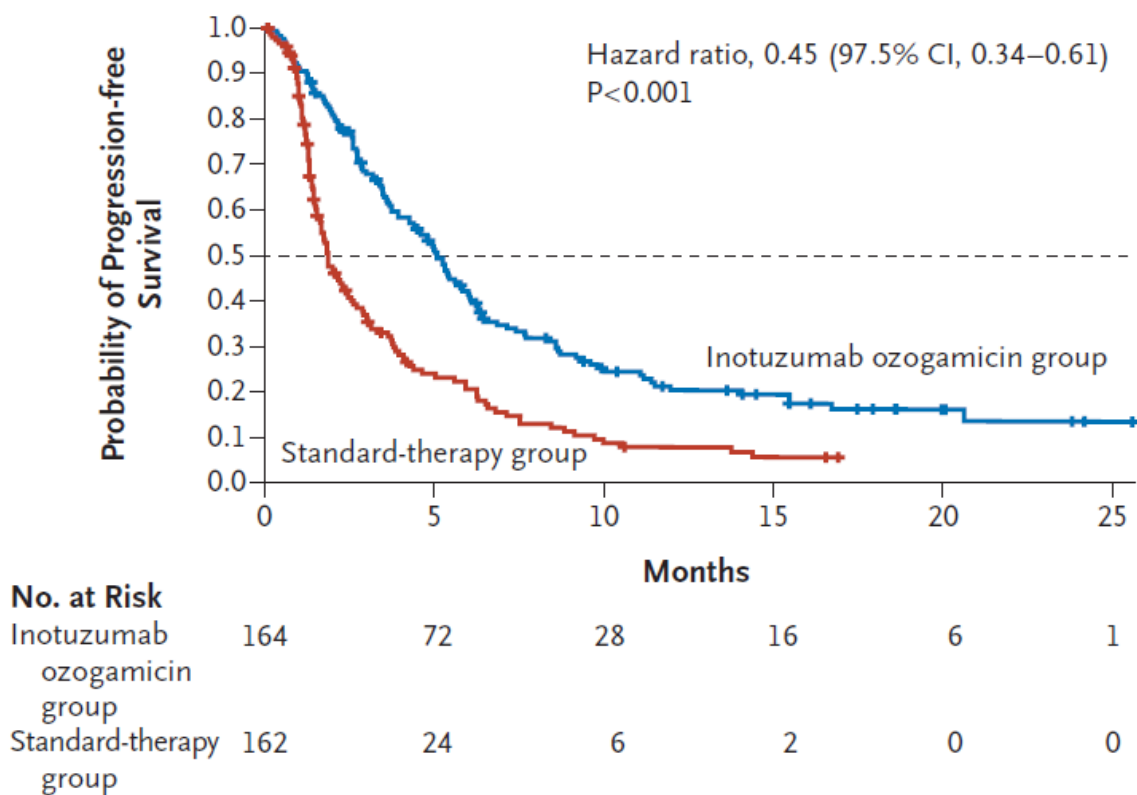
### Sobrevivência livre de progressão

A mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador foi de 5,0 meses (IC95% 3,7 a 5,6) no grupo inotuzumab ozogamicina, e de 1,8 meses (IC95% 1,5 a 2,2) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,45; IC95% 0,34 a 0,61;  $p < 0,001$ ) [*hazard ratio* para progressão da doença, início de novo tratamento de indução ou transplantação de medula sem atingir remissão completa, ou morte].

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 9.

Em doentes sem alotransplante prévio, não existem dados do efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão por linha de tratamento (1 vs 2). Não existem dados do efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão comparando os doentes com e sem alotransplante prévio.

Figura 9: Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador



A qualidade de vida foi avaliada pelo EORTC QLQ-C30, EQ-5D, e EQ-VAS. As características basais, em termos de qualidade de vida, encontram-se nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Características basais de qualidade de vida

Characteristics	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Defined Investigator's Choice of Chemotherapy (N=162)
	Mean (SE)	Mean (SE)
<b>EORTC QLQ-C30<sup>a</sup></b>		
Physical functioning	73.69 (1.78)	73.48 (2.08)
Role functioning	57.17 (2.67)	62.36 (2.97)
Emotional functioning	72.63 (1.55)	71.88 (2.38)
Cognitive functioning	82.01 (1.68)	78.61 (2.31)
Social functioning	62.03 (2.52)	55.16 (3.17)
Global health status/QoL	56.51 (2.06)	55.24 (2.18)
Dyspnoea	20.53 (2.34)	22.13 (2.55)
Insomnia	30.91 (2.24)	29.89 (2.63)
Appetite loss	20.97 (2.31)	21.84 (2.62)
Constipation	12.44 (1.74)	13.27 (2.08)
Diarrhoea	9.49 (1.48)	8.55 (1.56)
Financial difficulties	31.35 (2.75)	39.58 (3.63)
Fatigue	40.84 (2.08)	40.23 (2.46)
Nausea and vomiting	9.93 (1.44)	9.77 (1.47)
Pain	28.15 (2.46)	32.04 (2.91)
<b>EQ-5D Index<sup>b</sup></b>	0.77 (0.01)	0.76 (0.02)
<b>EQ-VAS</b>	59.79 (2.12)	62.27 (2.03)

Source: Table 14.2.5.2.1, Table 14.2.6.2.1, Table 14.2.6.3.1

Defined Investigator's choice of chemotherapy (control arm) was 1 of the defined chemotherapy regimens (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC).

8 inotuzumab ozogamicin and 10 defined Investigator's choice of chemotherapy patients' Cycle 1 Day 1 data were collected postdose for EORTC QLQ-C30 and 8 inotuzumab ozogamicin and 9 defined Investigator's choice of chemotherapy patients' Cycle 1 Day 1 data were collected postdose for EQ-5D Index and EQ-VAS.

Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire; EQ-VAS=EuroQoL visual analogue scale; EQ-5D=EuroQoL 5 Dimension questionnaire;

FLAG=fludarabine + cytarabine + G-CSF; G-CSF=granulocyte-colony stimulating factor; HIDAC=high-dose cytarabine; ITT=intent-to-treat, MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; N=number of patients in the ITT Population; QoL=quality of life; SE=standard error.

a. Higher scores are associated with better health for functional scales and global health status/QoL and worse health for symptom scales.

b. Higher scores are associated with better health for EQ-5D index.

c. Higher scores are associated with better health for global health status/QoL.

A taxa de respostas completas (preenchimento de todo o formulário) no final do período de tratamento, nos doentes que responderam pelo menos a uma pergunta, foi de 45,5% no grupo controlo e de 68,8% no grupo inotuzumab.

Tabela 7: Resultados de qualidade de vida

Overall Comparison	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Defined Investigator's Choice of Chemotherapy (N=162)		Inotuzumab Ozogamicin – Defined Investigator's Choice of Chemotherapy		P-value
	Estimated Mean	95% CI	Estimated Mean	95% CI	Estimated Mean	95% CI	
EORTC QLQ-C30							
Physical functioning	75.0	(72.1, 77.8)	68.1	(63.4, 72.7)	6.9	(1.4, 12.3)	0.0139
Role functioning	64.7	(60.8, 68.7)	53.4	(46.3, 60.4)	11.4	(3.2, 19.5)	0.0065
Emotional functioning	77.4	(75.0, 79.7)	79.6	(75.7, 83.6)	-2.3	(-6.9, 2.3)	0.3307
Cognitive functioning	85.3	(83.1, 87.4)	82.5	(78.9, 86.1)	2.8	(-1.4, 7.0)	0.1904
Social functioning	68.1	(64.3, 72.0)	59.8	(53.1, 66.5)	8.4	(0.7, 16.1)	0.0336
Global health status/QoL	62.1	(59.1, 65.1)	57.8	(52.6, 63.0)	4.3	(-1.7, 10.3)	0.1572
Dyspnoea	14.7	(11.8, 17.7)	19.4	(14.1, 24.8)	-4.7	(-10.8, 1.4)	0.1281
Insomnia	25.4	(21.9, 28.8)	27.1	(21.1, 33.1)	-1.7	(-8.7, 5.2)	0.6207
Appetite loss	17.6	(14.1, 21.1)	26.3	(19.9, 32.7)	-8.7	(-16.0, -1.4)	0.0193
Constipation	12.1	(9.2, 15.0)	10.7	(5.6, 15.7)	1.4	(-4.4, 7.3)	0.6249
Diarrhoea	5.9	(3.9, 7.8)	8.9	(5.2, 12.6)	-3.0	(-7.2, 1.1)	0.1534
Financial difficulties	29.5	(25.9, 33.0)	32.0	(25.7, 38.2)	-2.5	(-9.7, 4.7)	0.4915
Fatigue	35.0	(31.7, 38.3)	39.4	(33.9, 44.9)	-4.4	(-10.8, 2.0)	0.1789
Nausea and vomiting	8.7	(6.6, 10.8)	10.4	(6.6, 14.2)	-1.6	(-6.0, 2.7)	0.4578
Pain	21.3	(18.0, 24.6)	22.0	(16.2, 27.7)	-0.7	(-7.3, 6.0)	0.8428
EQ-5D Index	0.80	(0.77, 0.82)	0.76	(0.73, 0.80)	0.03	(-0.01, 0.07)	0.1710
EQ-VAS	67.1	(64.0, 70.2)	62.5	(57.6, 67.4)	4.6	(-1.2, 10.4)	0.1172

Source: Table 14.2.5.2.2, Table 14.2.6.2.2, Table 14.2.6.3.2

Defined Investigator's choice of chemotherapy (control arm) was 1 of the defined chemotherapy regimens (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC).

Least squares means were estimated from longitudinal mixed-effects models with random intercepts and slopes with treatment, time, treatment-by-time interaction, and baseline as covariates. The average postbaseline scores for each PRO domain were computed at approximately Week 9 (data available upon request).

EQ-5D analysis based on longitudinal mixed effects model with random intercepts and slopes with treatment, time, treatment-by-time interaction, and baseline as covariates. US weight was used for the calculation of EQ-5D Index. The average postbaseline scores for each PRO domain were computed at approximately Week 9. The overall treatment comparisons were estimated at approximately Week 9.

8 inotuzumab ozogamicin and 10 defined Investigator's choice of chemotherapy patients' Cycle 1 Day 1 data were collected postdose for EORTC QLQ-C30; 8 inotuzumab ozogamicin and 9 defined Investigator's choice of chemotherapy patients' Cycle 1 Day 1 data were collected postdose for EQ-5D Index and EQ-VAS.

Abbreviations: CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-VAS=EuroQoL visual analogue scale; EQ-5D=EuroQoL 5 Dimension questionnaire; FLAG=fludarabine + cytarabine + G-CSF; G-CSF=granulocyte-colony stimulating factor; HIDAC=high-dose cytarabine; ITT=intent-to-treat, MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; N=number of patients; PRO=patient-reported outcomes; QoL=quality of life; US=United States.

## Segurança

Observaram-se eventos adversos em 67/139 doentes (48%) dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 55/120 doentes (46%) no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos grau  $\geq 3$  em 64/139 doentes (46%) dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 52/120 doentes (43%) no grupo controlo. Eventos adversos graves observaram-se em 48% dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 46% no grupo controlo.

Interromperam o tratamento por eventos adversos 21/139 doentes (15,1%) dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 5/120 doentes (4,2%) no grupo controlo.

Os eventos adversos que ocorreram mais frequentemente foram citopénias. Trombocitopénia de grau 3 ou superior ocorreu em 37% dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 59% no grupo controlo. Neutropénia de grau 3 ou superior ocorreu em 46% dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 42% no grupo controlo. Anemia de grau 3 ou superior ocorreu em 19% dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 40% no grupo controlo.

## Besponsa (inotuzumab ozogamicina)

Doença veno-oclusiva foi observada em 11% dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 1% no grupo controlo. Observou-se aumento das transaminases em 20% dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 10% no grupo controlo, hiperbilirrubinemia em 15% no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 10% no grupo controlo.

Ocorreram eventos adversos de grau 5 em 17/139 doentes (12,2%) no grupo inotuzumab ozogamicina, e em 11/120 doentes (9,2%) no grupo controlo. Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 8.



Tabela 8: *Eventos adversos mais frequentes*

Serious Adverse Event	Inotuzumab Ozogamicin Group (N=139)		Standard-Therapy Group (N=120)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number (percent)</i>			
Any event	67 (48)	64 (46)	55 (46)	52 (43)
Febrile neutropenia	16 (12)	15 (11)	22 (18)	21 (18)
Veno-occlusive disease	15 (11)	13 (9)	1 (1)	1 (1)
Sepsis	3 (2)	3 (2)	6 (5)	6 (5)
Pyrexia	4 (3)	2 (1)	3 (2)	1 (1)
Disease progression	5 (4)	5 (4)	2 (2)	2 (2)
Pneumonia	5 (4)	5 (4)	1 (1)	0
Neutropenic sepsis	3 (2)	3 (2)	3 (2)	3 (2)
Respiratory failure	1 (1)	1 (1)	4 (3)	4 (3)
Abdominal pain	3 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Septic shock	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Escherichia sepsis	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
Multiorgan failure	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
Hyperbilirubinemia	0	0	3 (2)	2 (2)
Hypotension	0	0	3 (2)	2 (2)
Stomatitis	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Bacteremia	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
<i>Clostridium difficile</i> colitis	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Nausea	2 (1)	2 (1)	0	0
Influenza	2 (1)	2 (1)	0	0
Asthenia	2 (1)	2 (1)	0	0
Pancytopenia	0	0	2 (2)	2 (2)
Tumor lysis syndrome	2 (1)	1 (1)	0	0
Acute renal failure	2 (1)	1 (1)	0	0
Klebsiella infection	0	0	2 (2)	2 (2)
Fungal pneumonia	0	0	2 (2)	2 (2)

Data are for the safety population; the data cutoff date was October 2, 2014. Serious adverse events of any cause that occurred in more than one patient in either treatment group during any treatment cycle are listed in descending order of total frequency across groups. Serious adverse events were defined as serious events that occurred between the first dose and 42 days after the last dose, all serious treatment-related adverse events that occurred after the last dose, and all serious cases of veno-occlusive liver disease or the sinusoidal obstruction syndrome (of any cause) that occurred within 2 years after randomization.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do inotuzumab foi depois analisado para cada *outcome*.

### ***Subpopulação 1: Doentes com recidiva após primeira linha de quimioterapia, sem alotransplante realizado***

Não existem dados que permitam avaliar nenhum dos *outcomes* definidos nos critérios de avaliação nesta subpopulação.

Uma análise de sub-grupos, mostrou que nos doentes com uma linha prévia de tratamento se observaram mortes em 81/108 doentes (75%) no grupo inotuzumab e em 91/107 doentes (85,1%) no grupo controlo (hazard ratio 0,643; IC 97,5% 0,456 a 0,909).

### ***Subpopulação 2: Doentes com recidiva após duas ou mais linhas de quimioterapia, sem alotransplante realizado***

Não existem dados que permitam avaliar nenhum dos *outcomes* definidos nos critérios de avaliação nesta subpopulação.

Uma análise de sub-grupos, mostrou que nos doentes com duas linhas prévias de tratamento se observaram mortes em 50/56 doentes (89,3%) no grupo inotuzumab e em 45/55 doentes (81,8%) no grupo controlo (hazard ratio 0,977; IC 97,5% 0,615 a 1,552).

### ***Subpopulação 3: Doentes não elegíveis para quimioterapia, sem alotransplante realizado***

Não existem dados que permitam avaliar nenhum dos *outcomes* definidos nos critérios de avaliação nesta subpopulação, pelo que não foi possível comparar inotuzumab com comparador em doentes com LLA não elegíveis para quimioterapia, sem alotransplante prévio.

#### ***Subpopulação 4: Doentes com recidiva após alotransplante de medula óssea***

Uma análise de sub-grupos mostrou que, nos doentes com alotransplante prévio, a taxa de remissão completa em doentes com LLA em recidiva após transplantação de medula foi de 76,5% (IC95% 50,1 a 93,2) no grupo inotuzumab ozogamicina, e de 27,3% (IC95% 10,7 a 50,2) no grupo controlo (diferença entre grupos 49,2%; IC95% 17,8 a 80,6;  $p=0,004$ ).

Uma análise de sub-grupos mostrou que nos doentes com alotransplante prévio observaram-se mortes em 26/29 doentes (89,7%) no grupo inotuzumab e em 21/32 doentes (65,6%) no grupo controlo (hazard ratio 1,450; IC 97,5% 0,748 a 2,811), e nos doentes sem transplante prévio observaram-se mortes em 105/135 doentes (77,8%) no grupo inotuzumab e em 115/130 doentes (88,5%) no grupo controlo (hazard ratio 0,635; IC 97,5% 0,468 a 0,862).

Não existem dados que permitam avaliar nenhum dos outros outcomes definidos nos critérios de avaliação nesta subpopulação.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para o outcome qualidade de vida, e como moderada para todos os outros outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do inotuzumab em duas indicações: 1. *“Para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo; 2. “Para tratamento de doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo*

para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC)".

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do inotuzumab ozogamicina em quatro populações: subpopulação 1 - doentes com recidiva após primeira linha de quimioterapia, sem alotransplante realizado, em que a intervenção é inotuzumab ozogamicina, e o comparador é quimioterapia à escolha do investigador; subpopulação 2 - doentes com recidiva após duas ou mais linhas de quimioterapia, sem alotransplante realizado, em que a intervenção é inotuzumab ozogamicina, e o comparador é quimioterapia à escolha do investigador; subpopulação 3 - doentes não elegíveis para quimioterapia, sem alotransplante realizado, em que a intervenção é inotuzumab ozogamicina, e o comparador são melhores cuidados de suporte; e subpopulação 4 - doentes com recidiva após alotransplante de medula óssea, em que a intervenção é inotuzumab ozogamicina, e o comparador é quimioterapia à escolha do investigador.

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do inotuzumab ozogamicina, tendo-se considerado que o estudo INO-VATE ALL relevante para a presente avaliação. Contudo, notou-se que o estudo INO-VATE ALL não permitia avaliar o benefício adicional do inotuzumab ozogamicina tendo por base os critérios de avaliação definidos pelo Infarmed, uma vez que estes previam que a avaliação tivesse em conta simultaneamente a existência ou não de transplante de medula prévio, e o número prévio de linhas terapêuticas. As subpopulações definidas tiveram por base eventuais diferenças de prognóstico (de risco e de benefício de tratamento), uma vez que o tratamento comparador definido para todas as populações foi sempre o mesmo.

Analisou-se o estudo INO-VATE ALL e concluiu-se que o estudo não era apropriado para avaliar a população de adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia, uma vez que estes doentes representavam apenas 13% e 17% (grupos inotuzumab e controlo, respetivamente) do total de doentes incluídos no estudo.

Foi analisado se os resultados do estudo INO-VATE ALL sugeriam uma diferença na resposta ao tratamento em função da existência ou não de prévio transplante de medula óssea ou do número prévio de linhas de tratamento. Uma análise de sub-grupos sugeriu que: em relação ao *outcome* remissão completa, o inotuzumab ozogamicina é superior à terapia à escolha do investigador, em doentes com uma e com duas linhas prévias de tratamento, e em doentes com e sem transplante prévio de medula óssea; em relação ao *outcome* sobrevivência global, o inotuzumab ozogamicina é superior à terapia à escolha do investigador,

em doentes com uma linha prévia de tratamento, mas não com duas linhas prévias de tratamento, e é superior ao grupo controlo em doentes sem transplante prévio de medula óssea, mas não nos doentes com transplante prévio de medula óssea. Contudo, trata-se de uma análise de sub-grupos não pré-especificada e sem ajustamento para multiplicidade. Adicionalmente, a população submetida a transplante de medula prévio representou apenas 16% dos doentes no grupo inotuzumab ozogamicina e 20% dos doentes no grupo controlo. Considerou-se que, embora com limitações, o estudo INO-VATE ALL era apropriado para avaliar globalmente a população não submetida a transplante prévio, não sendo apropriado para avaliar a população previamente transplantada.

Tomou-se nota de que o inotuzumab ozogamicina mostrou benefício adicional em comparação com quimioterapia à escolha do investigador, em relação aos *outcomes* remissão completa e sobrevivência livre de progressão, não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação aos *outcomes* sobrevivência global, número de eventos adversos, e número de eventos adversos de grau 3 ou superior; e mostrou dano superior em relação aos *outcomes* descontinuação de tratamento por eventos adversos e número de eventos adversos de grau 5. A Comissão considerou que os dados de qualidade de vida apresentam sérias limitações e não são confiáveis.

Notou-se que a proporção de doentes submetidos a transplantação de medula óssea imediatamente após terapêutica de estudo foi maior no grupo inotuzumab (41% vs. 11%;  $p < 0,001$ ).

Estes resultados foram discutidos e considerou-se que, globalmente, o inotuzumab ozogamicina mostrou benefício adicional em comparação com quimioterapia à escolha do investigador, em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo, não previamente submetidos a transplantação de medula.

Considerou-se que não foi demonstrado o benefício adicional de inotuzumab ozogamicina em comparação com quimioterapia à escolha do investigador: em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo, previamente submetidos a transplantação de medula; e em doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC).

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do inotuzumab em duas indicações: 1. *“Para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo; 2. “Para tratamento de doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC)”*.

Concluiu-se que o inotuzumab ozogamicina mostrou valor terapêutico acrescentado menor em comparação com quimioterapia à escolha do investigador, em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo, não previamente submetidos a transplantação de medula.

Considerou-se que não foi demonstrado o benefício adicional de inotuzumab ozogamicina em comparação com quimioterapia à escolha do investigador nas seguintes subpopulações: em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo, previamente submetidos a transplantação de medula; e em doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph+), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC).

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 326 doentes adultos, com leucemia linfoblástica aguda, recidivante ou refratária, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem inotuzumab ozogamicina (n=164), ou quimioterapia à escolha do investigador (n=162), mostrou que o inotuzumab aumentou a sobrevivência global, e apresentou um perfil de toxicidade aceitável.
- O estudo incluiu apenas uma pequena proporção de doentes previamente submetidos a transplantação de medula, e uma pequena proporção de doentes Filadélfia positivo, que não permitiram avaliar os resultados dos tratamentos nestas subpopulações.

O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, até um máximo de 6 ciclos.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do Inotuzumab ozogamicina, para o para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo, sem alotransplante prévio, na perspetiva do SNS.

Foi utilizado como comparador a implementação de um esquema de poliquimioterapia, que inclui FLAG (fludarabina+citarabina+fator estimulante de colónia granulocítica); MXN/Ara-C (mitoxantrona/citarabina) e HIDAC (doses elevadas de citarabina).

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o lotuzumab ozogamicina e os seus comparadores, com um horizonte temporal até ao fim da vida dos doentes. O modelo foi de tipo Markov e incluía 5 estádios: doença estável, progressão da doença, resposta completa com ou sem recuperação hematológica incompleta, Transplante e pós-transplante de células estaminais hematopoiéticas (pós-HSCT) e morte.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do inotuzumab ozogamicina em comparação com as alternativas comparadoras.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar. O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

1. Kantarjian HM, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2016 375(8): 740-753
2. Kantarjian HM, et al. Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Randomized Controlled Trial of Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer 2018 124: 2151-2160
3. Protocol B1931022. Full Clinical Report (Supplemental CSR; based on data cutoff of 08 March 2016). Report date: 12 October 2017