

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

MYLOTARG (GEMTUZUMAB OZOGAMICINA)

MYLOTARG é indicado para a terapêutica de associação com daunorrubicina (DNR) e citarabina (AraC) para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 15 anos com leucemia mieloide aguda (LMA) positiva para CD33, de novo e não tratados previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda (LPA).

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

29/07/2020

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 14/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Gemtuzumab ozogamicina

Nome do medicamento: Mylotarg

Apresentação: Frasco para injetáveis - 1 unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, 5 mg, nº registo 5749635

Titular da AIM: Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: MYLOTARG é indicado para a terapêutica de associação com daunorrubicina (DNR) e citarabina (AraC) para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 15 anos com leucemia mieloide aguda (LMA) positiva para CD33, de novo e não tratados previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda (LPA).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Mylotarg (Gemtuzumab ozogamicina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento, em associação com daunorrubicina (DNR) e citarabina (AraC), de doentes com idade igual ou superior a 15 anos com leucemia mieloide aguda (LMA) positiva para CD33, de novo e não tratados previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda (LPA).

Face a quimioterapia com daunorrubicina + citarabina, o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado menor.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Mylotarg (Gemtuzumab 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 Mieloide Aguda (LMA) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, cuja taxa de incidência varia entre 3 a 4/100.000 novos casos por ano. Em Portugal, em 2010, de acordo com os dados do Registo Oncológico Nacional, foram diagnosticados 367 novos casos. É a forma de leucemia aguda mais frequente nos adultos e atinge preferencialmente os indivíduos com mais de 60 anos (a mediana de idade dos doentes é de aproximadamente 68 anos).

A LMA caracteriza-se pela proliferação e acumulação de células imaturas (blastos) a nível da medula óssea e consequente disfunção medular que resulta em anemia, trombocitopenia e neutropenia. A LMA pode ser dividida em dois grandes grupos: as formas primárias (doentes sem história prévia de outra doença hematológica ou tratamentos de quimioterapia/radioterapia), e as formas secundárias (doentes com história prévia de tratamentos de quimioterapia ou radioterapia ou outras doenças hematológicas, nomeadamente síndromes mielodisplásicas ou mieloproliferativas). Em regra geral, as formas secundárias têm um prognóstico mais reservado. Sem tratamento a LMA é uma doença fatal. A idade dos doentes ao diagnóstico é um importante fator de prognóstico na LMA. A sobrevivência global aos 5 anos é de aproximadamente 50% nos doentes com < 60 anos e de 20% nos doentes com >60 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Gemtuzumab ozogamicina é um anticorpo monoclonal humanizado da classe IgG4 K, anti CD33, conjugado com um antibiótico citotóxico a caliqueamicina. O antigénio CD33 é expresso, de forma variável, à superfície das células leucémicas da LMA. Cerca de 25% dos doentes com LMA expressam CD33 em <40% dos blastos, cerca de 25% expressam o antigénio em 40 a 75% dos blastos e cerca de 50% dos doentes expressam o antigénio CD33 em >75% dos blastos. A densidade da expressão do antigénio CD33 também varia de doente para doente e apresenta alguma correlação com determinados polimorfismos do CD33, bem como determinadas alterações moleculares: a densidade é

particularmente alta nas LMA promielocíticas. A densidade é também alta nas LMA associadas a mutações da NPM1, FLT3/ITD e KMT2A. Em relação ao cariótipo, a densidade de expressão do CD33 é alta nos doentes com cariótipo normal e baixa nos doentes com cariótipo favorável e doentes com cariótipo complexo.

O Mylotarg liga-se ao antigénio CD33 expresso à superfície dos blastos. Após a ligação o complexo é interiorizado no citoplasma das células e entra nos lisossomas onde o pH ácido liberta a caliqueamicina do anticorpo. A caliqueamicina liga-se a determinados pontos do DNA onde provoca lesões que desencadeiam a apoptose das células.

O Mylotarg é administrado na dose de 3mg/m² (máximo 1 ampola de 5mg) nos dias 1, 4 e 7 da indução, ev, em associação à daunorrubicina e citarabina. O regime de consolidação aprovado com o Mylotarg consiste em dois ciclos com Mylotarg na dose de 3mg/m² no dia 1 do ciclo em associação com daunorrubicina no dia 1 e citarabina nos dias 1 a 4.

A utilização do Mylotarg não é isenta de riscos. Entre as toxicidades esperadas estão as reações infusionais, um agravamento da trombocitopenia e neutropenia, bem como a doença hepática veno-oclusiva, esta é particularmente importante nos doentes submetidos a alotransplante de medula óssea.

O tratamento convencional da LMA consiste na utilização de um ciclo de indução com citarabina durante 7 dias, em associação a uma antraciclina durante 3 dias (idarrubicina, daunorrubicina ou mitoxantrone), seguido de consolidação com 2 a 4 ciclos de combinações de citarabina e antraciclina ou altas doses de citarabina. Os doentes com maior risco de recidiva fazem alotransplante de medula óssea se condições clínicas e dador disponível.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes com idade igual ou superior a 15 anos com LMA CD33+ não M3 sem tratamento prévio	gemtuzumab ozogamicina + daunorrubicina + citarabina daunorrubicina + citarabina	daunorrubicina + citarabina

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

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>	
Taxa de respostas completas	Importante
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Sobrevivência global	Crítico
Avaliação da qualidade de vida	Crítico
<i>Medidas de Segurança</i>	
Taxa de reações adversas	Importante
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	Crítico
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Da evidência submetida pela empresa, considerou-se é o Estudo ALFA-0701. A meta-análise de Hill *et al* foi excluída da análise por incluir estudos com dosagens não aprovadas para a indicação em avaliação.

Estudo ALFA-0701

Desenho de estudo

Ensaio aleatorizado, aberto, fase 3, multicêntrico, com o objetivo de avaliar o efeito da associação de gemtuzumab ozogamicina (GO) à quimioterapia de indução em indivíduos previamente não tratados com leucemia mieloide aguda (LMA).

Crêterios de inclusão

Foram incluídos doentes com LMA previamente não tratada, com idade de 50 a 70 anos, com um diagnóstico morfológico de LMA confirmado localmente, com fun o cardíaca normal determinada por cintigrafia de radionuclídeos ou ecocardiograma.

A expressão de antigénio CD33 nas células blásticas da leucemia não era requerida para inclusão no estudo.

Foram excluídos os doentes com síndrome mielodispl sico ou mieloproliferativo prévios, ou com exposi o a quimioterapia ou radioterapia não foram incluídos.

Foram ainda cr terios de exclusão o envolvimento do SNC pela LMA, infe o grave não controlada, disfun o renal ou hepática.

Aleatoriza o e ocult o

Os doentes foram aleatorizados num rácio de 1:1, estratificados por centro, por uma sequência de blocos fixos gerada pelo estatístico do estudo. Não   claro se houve ocult o da aleatoriza o.

O estudo foi desenvolvido sem ocult o ('open label').

Procedimentos

Foi efetuado um curso de indu o de daunorubicina intravenosa 3+7 (60 mg/m² nos dias 1 e 3) e citarabina intravenosa (200 mg/m² em infusão contínua durante 7 dias) sem (grupo controlo) ou com GO intravenosa (3mg/m² infundida em 2 horas nos dias 1,4, 7) (grupo do GO), após pré-medica o com metilprednisolona.

Foi efetuada biópsia da medula óssea no dia 15 e se persistissem mais de 10% de blastos seria administrado um segundo curso de indu o com daunorubicina (60 mg/m² por dia durante 2 dias) e citarabina (1000 mg/m² cada 12h, infundida em 2h durante 3 dias), sem GO, seguida por G-CSF até recupera o neutrofílica.

Após a terapêutica de indu o eram avaliadas as respostas clínicas e hematológicas, sendo definidos como resposta completa (CR) os casos com menos de 5% de blastos no mielograma, com uma contagem de neutrófilos superior a 1x10⁹/L e uma contagem de plaquetas superior a 100x10⁹/L; eram definidos

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)

como CR com recuperação incompleta da contagem de plaquetas os casos que não atingissem o limiar definido para as plaquetas (CRp).

Os doentes que não respondessem à terapêutica de indução descontinuavam o estudo e recebiam terapêutica ao critério do investigador.

Os doentes em CR ou CRp recebiam 2 cursos de consolidação com daunorubicina iv (60 mg/m² durante 1 dia (no 1º curso) e 2 dias (no 2º curso)) em combinação com citarabina iv (1000 mg/m² cada 12h, infundida em 2h nos dias 1 a 4), com ou sem GO iv (3 mg/m² no dia 1) de acordo com a randomização inicial.

Foi efetuada uma alteração ao protocolo de forma ao GO não ser administrado durante a fase de consolidação aos doentes com recuperação incompleta da contagem de plaquetas aos 45 dias após quimioterapia.

De acordo com o protocolo os doentes com LMA de prognóstico não favorável deveriam ser submetidos a um TCE alogénico se tivessem um dador disponível.

A avaliação da resposta clínica e hematológica era repetida antes do segundo curso de consolidação e a cada 3 meses durante 2 anos.

Outcomes

O outcome primário era a sobrevivência livre de eventos (EFS) que foi definida como o tempo desde a randomização até à data da ocorrência de recidiva, morte ou à data em que a remissão completa (CR) remissão completa com recuperação plaquetária incompleta (CRp) não fosse atingida.

Os outcomes secundários foram a taxa de CR com ou sem CRp, a sobrevida global (OS), a sobrevida livre de recidiva (RFS) e a segurança.

Análise estatística

Foi definido que seria necessária uma amostra de 140 doentes em cada grupo e um total de 184 eventos para detetar um aumento de EFS aos 2 anos de 25% no grupo controlo para 40% no grupo GO (HR 0,66), com um erro tipo 1 de 5% e um poder estatístico de 80%, assumindo uma EFS exponencial.

A análise foi realizada por intenção de tratar (ITT).

Os endpoints EFS, OS e RFS foram analisados por métodos 'tempo até falência', à data de 1 de agosto de 2011. Os dados submetidos a 'right-censoring' foram analisados pelo método de Kaplan-Meier e comparados pelo teste de log-rank. Os Hazard Ratios (HR) foram computados por modelos de Cox após verificação de proporcionalidade de riscos, com um intervalo de confiança (IC) de 95%. As comparações foram ajustadas para desequilíbrios de co-variáveis prognósticas através de um modelo de Cox multivariado. Os dados binários foram comparados através do teste exacto de Fischer e os dados contínuos através do teste de Mann-Whitney. A EFS e RFS foram também analisadas após censura de doentes que receberam transplante alogénico de células hematopoiéticas (SCT) na primeira CR ou CRp. Foi realizada uma análise de sensibilidade exploratória para incorporar o potencial efeito da alteração de protocolo através da estratificação da comparação principal em doentes incluídos antes e depois da alteração do protocolo.

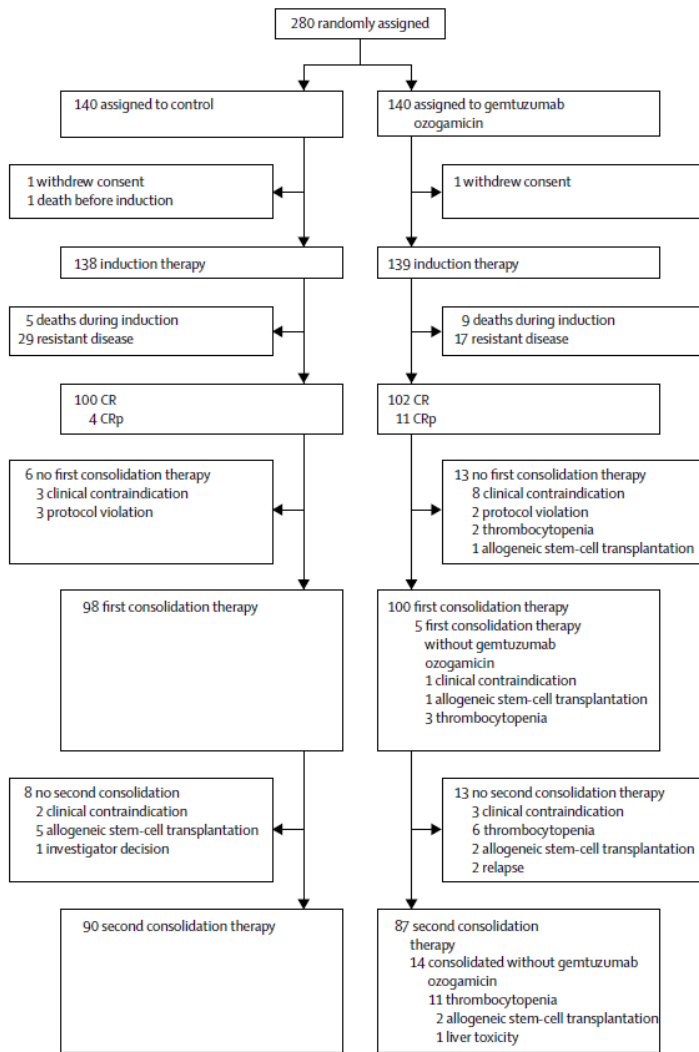
O nível de significância estatística era de 0.05, e todas as análises foram realizadas com SAS e R.

Resultados

Fluxo de doentes

Foram incluídos 280 doentes, sendo excluídos 2 por terem retirado o consentimento (Figura 1). O follow-up mediano foi de 14.8 meses.

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)



Características basais dos doentes

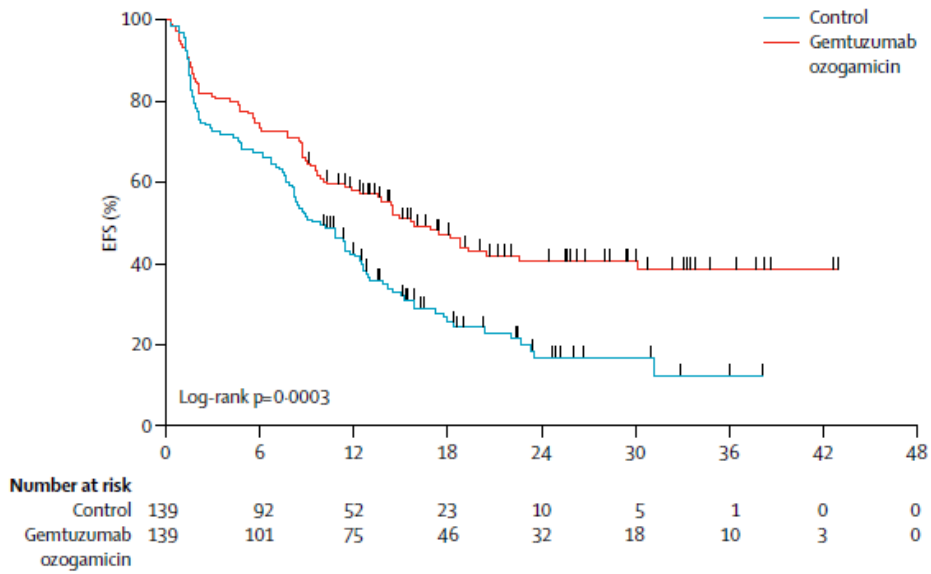
As características basais dos doentes estão representadas na tabela III. Foi notada uma idade mediana mais elevada e maior proporção de homens no grupo de tratamento.

	Control group	Gemtuzumab ozogamicin group	All patients
Patients	139	139	278
Age (years)			
Median (IQR)	61.7 (57.4-65.6)	62.8 (59.3-66.8)	62.2 (58.5-66.3)
≥60	86 (62%)	100 (72%)	186 (67%)
Men	61 (44%)	77 (55%)	138 (50%)
ECOG performance status			
0	54 (39%)	50 (36%)	104 (37%)
1	65 (47%)	75 (54%)	140 (50%)
2	17 (12%)	13 (9%)	30 (11%)
3	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Not available	2 (1%)	0	2 (<1%)
White blood cell count (x10 ⁹ per L; median, IQR)	5.0 (1.9-26.7)	6.9 (2.3-30.4)	5.9 (2.1-29.1)
Platelet count (x10 ⁹ per L; median, IQR)	67.5 (36.3-125.5)	66.0 (36.5-118.5)	67.0 (36.0-122.0)
Percentage of CD33-expressing cells (median, IQR)	88% (57-96)	92% (67-97)	90% (63-97)
Cytogenetics			
Favourable	6 (4%)	3 (2%)	9 (3%)
Intermediate*	91 (65%)	91 (65%)	182 (65%)
Unfavourable	30 (22%)	28 (20%)	58 (21%)
Not available	12 (9%)	17 (12%)	29 (10%)
NPM1 status			
Mutated	48 (35%)	45 (32%)	93 (33%)
Wild type	90 (65%)	91 (65%)	181 (65%)
Not available	1 (<1%)	3 (2%)	4 (1%)
FLT3-ITD status			
Positive	27 (19%)	22 (16%)	49 (18%)
Negative	111 (80%)	115 (83%)	226 (81%)
Not available	1 (<1%)	2 (1%)	3 (1%)
CEBPA status			
Mutated	8 (6%)	10 (7%)	18 (6%)
Wild type	119 (86%)	110 (79%)	229 (82%)
Not available	12 (9%)	19 (14%)	31 (11%)
Genotype (appendix)			
Favourable	24 (17%)	24 (17%)	48 (17%)
Unfavourable	101 (73%)	95 (68%)	196 (71%)
Not available	14 (10%)	20 (14%)	34 (12%)

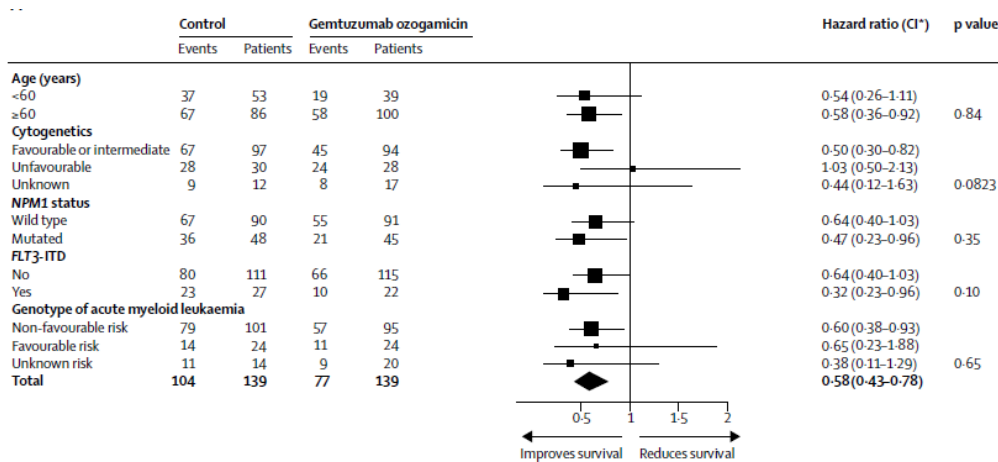
Eficácia

Relativamente ao outcome primário, a sobrevivência livre de eventos (EFS) foi superior no grupo de tratamento - 15,6 meses (IC 95% 11,7 a 22,4) - do que no grupo controlo - 9,7 meses (IC 95% 8,0 a 11,9), HR 0,58 (IC 95% 0,43 a 0,78), p<0,001.

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)

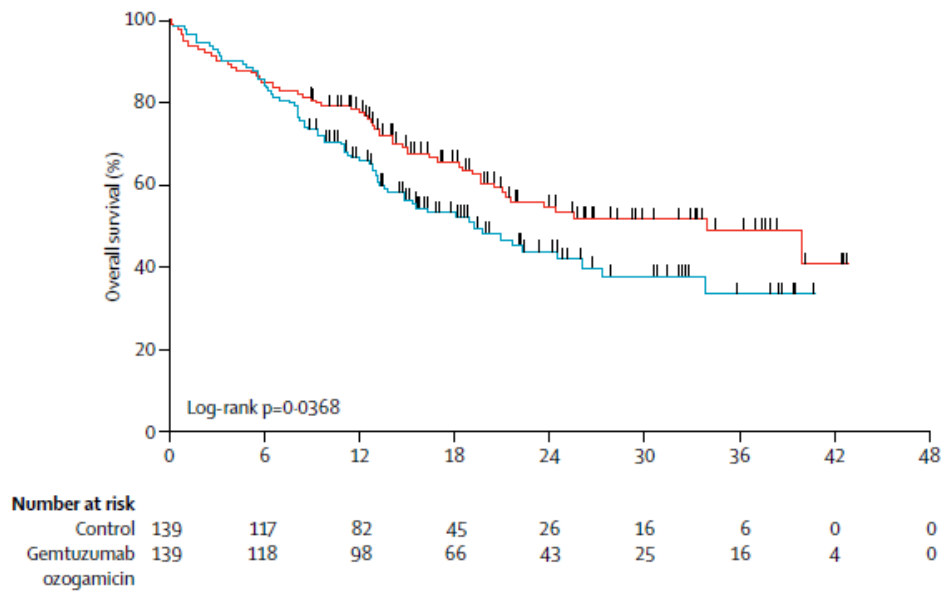


Na análise após censura de doentes que receberam transplante alogénico de células hematopoiéticas (SCT) o grupo de tratamento continuava a apresentar uma sobrevida livre de eventos significativamente maior no grupo do GO, com um HR de 0,61 (IC 95% 0,45 a 0,83), p=0,002.

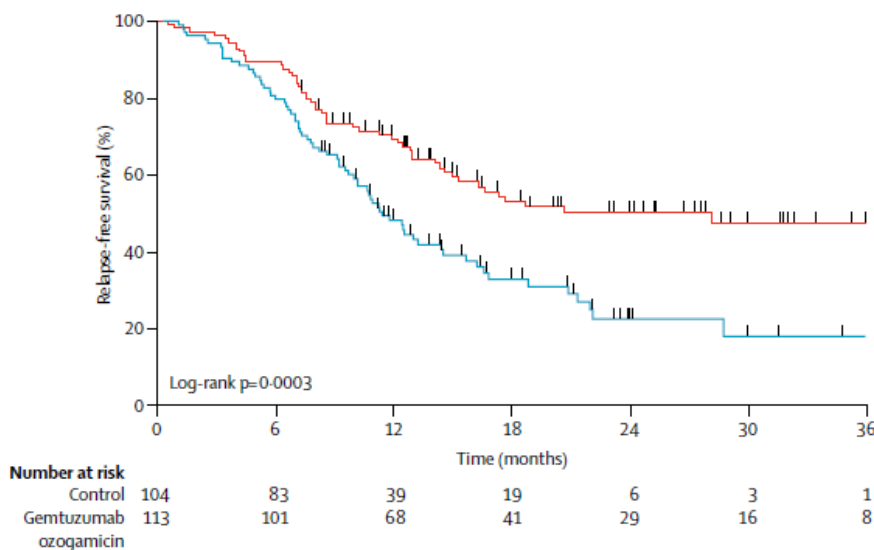


A sobrevida global foi maior no grupo de tratamento - 34,0 meses (IC 95% 20,5 a ND) -do que no grupo controlo - 19,2 meses (IC 95% 13,8 a 26,0), com um HR de 0,69 (IC 95% 0,49 a 0,98), p=0,037.

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)



A sobrevida livre de recidiva foi significativamente superior no grupo de tratamento - 28,1 meses (IC 95% de 15,0 a ND) - do que no grupo controlo 11,4 meses (IC 95% 9,9 a 14,5), HR 0,52 (IC 96% 0,36 a 0,75), $p < 0,001$.



Não existiram diferenças significativas entre os grupos na taxa de resposta na fase de indução, sendo atingida CR ou CRp em 75% dos casos do grupo controlo e 81% dos casos no grupo de tratamento, $p = 0,25$.

Foi efetuado o 1º curso de consolidação em 94% dos doentes no grupo controlo e 88% do grupo de tratamento e o 2º curso de consolidação em 92% no grupo controlo e 87% no grupo de tratamento.

Foram submetidos a TCE na 1ª RC ou RCp 23 doentes no grupo controlo e 17 doentes no grupo de tratamento.

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)

Foram submetidos a TCE após não atingirem RC ou CRp 6 doentes no grupo controlo e 2 no grupo de tratamento e após recidiva 11 no grupo controlo e 6 no grupo de tratamento.

Não realizaram de tratamento nos cursos de consolidação 5 doentes no 1º curso e 14 no 2º curso, devido principalmente a trombocitopenia.

	Control group	Gemtuzumab ozogamicin group	Point estimate (95% CI)	pvalue
All patients	139	139		
CR+CRp	104 (75%)	113 (81%)	1.46* (0.82-2.59)	0.25
Induction courses				
1	104 (75%)	113 (81%)		
2	35 (25%)	25 (18%)		
Death before induction	1 (<1%)	0		
Death during induction	5 (4%)	9 (6%)		
Resistant disease (no CR or CRp)	29 (21%)	17 (12%)		
CR	100 (72%)	102 (73%)		
CRp	4 (3%)	11 (8%)		
Event-free survival			0.58† (0.43-0.78)	0.0003
Death before or during induction	6 (4%)	9 (6%)		
Resistant disease (no CR or CRp)	29 (21%)	17 (12%)		
Relapse	61 (44%)	49 (35%)		
Death in CR or CRp	8 (6%)	2 (1%)		
Time (months; median, range)	9.7 (8.0-11.9)	15.6 (11.7-22.4)		
Estimated rate at 2 years (95% CI)	17.1% (10.8-27.1)	40.8% (32.8-50.8)		
Overall survival			0.69† (0.49-0.98)	0.0368
Death	72 (52%)	59 (42%)		
Time (months; median, range)	19.2 (13.8-26.0)	34.0 (20.5-NR)		
Estimated rate at 2 years (95% CI)	41.9% (33.1-53.1)	53.2% (44.6-63.5)		
Patients in CR or CRp	104 (75%)	113 (81%)		
Relapse-free survival			0.52† (0.36-0.75)	0.0003
Relapse	61 (44%)	49 (35%)		
Death before relapse	8 (6%)	2 (1%)		
Time (months; median, range)	11.4 (9.9-14.5)	28.1 (15.0-NR)		
Estimated rate at 2 years (95% CI)	22.7% (14.5-35.7)	50.3% (41.0-61.6)		

Data are number or number (%), unless otherwise indicated. CR=complete remission. CRp=complete remission with incomplete platelet recovery. NR=not reached. *Odds ratio. †Hazard ratio.

Quando analisadas as interações entre o efeito da aleatorização e subgrupos de doentes, foi notado que o benefício associado a gemtuzumab-ozogamicina não era aparente em doentes com citogenética desfavorável, de acordo com os resultados do estudo Medical Research Council AML15. O benefício foi mais pronunciado nos doentes com citogenética favorável e intermédia e nos doentes positivos para FLT3.

Segurança

A tabela seguinte mostra os eventos adversos hematológicos.

	Control group (n=139)	Gemtuzumab ozogamicin group (n=139)	Point difference (95% CI)	p value
Duration of treatment-induced cytopenias (days)*				
Neutropenia (<0.5x10⁹ cells per L)				
After induction	22 (18-27)	22 (20-26)	-0.4* (-2.6 to -1.8)	0.68†
After first consolidation	10 (8-15)	13 (10-18)	-2.9* (-5.4 to -0.6)	0.0017†
After second consolidation	13 (10-16)	15 (12-20)	-3.7* (-6.2 to -1.4)	0.0021†
Thrombocytopenia (<50x10⁹ cells per L)				
After induction	21 (18-25)	25 (20-30)	-3.3* (-5.8 to -0.8)	0.0006†
After first consolidation	9 (6-13)	17 (11-27)	-9.5* (-16.4 to -2.8)	<0.0001†
After second consolidation	13 (9-20)	24 (15-35)	-9.5* (-13.5 to -5.4)	<0.0001†
Transfusion episodes*				
Red blood cells				
After induction	8 (6-12)	8 (6-10)	0.5* (-0.6 to 1.6)	0.52†
After first consolidation	4 (3-6)	4 (3-6)	-1.0* (-1.6 to -0.3)	0.0009†
After second consolidation	4 (2-6)	4 (2-6)	0* (-0.8 to 0.8)	0.99†
Platelets				
After induction	7 (5-9)	12 (9-17)	-5.8* (-7.6 to -4.0)	<0.0001†
After first consolidation	2 (1-3)	6 (4-10)	-5.0* (-6.3 to -3.7)	<0.0001†
After second consolidation	3 (2-4)	7 (5-10)	-4.1* (-5.2 to -3.0)	<0.0001†
Persistent thrombocytopenia (<50x10⁹ cells per L)				
By day 45 after induction	0/139	4/139 (3%)	0‡ (0 to 0.9)	0.12§
By day 45 after first consolidation	2/98 (2%)	9/99 (9%)	0.2‡ (0.1 to 0.9)	0.0582§
By day 45 after second consolidation	2/90 (2%)	9/85 (11%)	0.2‡ (0.1 to 0.8)	0.0289§

A duração da neutropenia após a consolidação e da trombocitopenia após a indução e a consolidação é significativamente maior no grupo de tratamento. A persistência de trombocitopenia de grau 3 e 4 após o dia 45 de início da quimioterapia é significativamente maior no grupo da GO (16 vs. 3%, p<0,001).

Relativamente à restante toxicidade salienta-se a doença hepática venoclusiva que ocorreu em 3 doentes tendo 2 falecido. Existe um aumento de hemorragias grau 3 e 4 no grupo do grupo de tratamento, bem como de disfunção hepática, bem como um ligeiro aumento das infeções durante a indução.

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)

	Control group (n=139)	Gemtuzumab ozogamicin group (n=139)	Relative risk (95% CI)	p value
Induction death	5/139 (4%)	9/139 (6%)	0.56 (0.20-1.54)	0.41
Transfer to intensive-care unit	17/139 (12%)	20/139 (14%)	0.85 (0.47-1.54)	0.72
Treatment-related death during CR or CRp	8/104* (8%)	2/113 (2%)	4.35 (1.07-17.84)	0.051
Grade 3 and 4 adverse events				
Haemorrhage	4/139 (3%)	12/139 (9%)	0.33 (0.12-0.95)	0.068
Cardiac	9/139 (6%)	11/139 (8%)	0.82 (0.36-1.87)	0.82
Liver	9/139 (6%)	18/139 (13%)	0.50 (0.24-1.05)	0.10
Skin or mucosa	25/139 (18%)	32/139 (23%)	0.11 (0.03-0.42)	0.37
Gastrointestinal	14/139 (10%)	22/139 (16%)	0.64 (0.34-1.18)	0.21
Pulmonary	16/139 (12%)	16/139 (12%)	1.00 (0.53-1.90)	1.00
Grade 3 and 4 infections				
During induction	50/131 (38%)	59/129 (46%)	0.83 (0.62-1.11)	0.26
During first consolidation	38/95 (40%)	48/97 (49%)	0.80 (0.59-1.11)	0.19
During second consolidation	38/82 (46%)	38/81 (47%)	0.99 (0.71-1.37)	0.99

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Taxa de resposta

Não existiram diferenças significativas entre os grupos na taxa de resposta na fase de indução, sendo atingida CR ou CRp em 75% dos casos do grupo controle e 81% dos casos no grupo de tratamento ($p=0,25$).

Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de eventos foi superior no grupo de tratamento - 15,6 meses (IC 95% 11,7 a 22,4) - do que no grupo controle - 9,7 meses (IC 95% 8,0 a 11,9), HR 0,58 (IC 95% 0,43 a 0,78), $p<0,001$.

Sobrevivência global

A sobrevida global foi superior no grupo de tratamento - 34,0 meses (IC 95% 20,5 a ND) -do que no grupo controle - 19,2 meses (IC 95% 13,8 a 26,0), com um HR de 0,69 (IC 95% 0,49 a 0,98), $p=0,037$.

Qualidade de vida

Não foram submetidos dados comparativos referentes a este *outcome*.

Eventos adversos grau 3 e 4

A persistência de trombocitopenia de grau 3 e 4 após o dia 45 de início da quimioterapia é significativamente maior no grupo de tratamento (16 vs 3%, $p<0,001$). Relativamente à restante toxicidade, verifica-se um aumento de hemorragias grau 3 e 4, aumento na disfunção hepática e infecções durante a indução no grupo de tratamento, apesar de não estatisticamente significativo.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Não foram submetidos dados comparativos referentes a este *outcome*.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)

O número de mortes durante a indução e de mortes relacionadas com o tratamento durante CR ou CRp não foram significativamente diferentes entre grupos.

7. Qualidade da evidência submetida

O risco de viés do ensaio ALFA-07012 foi considerado alto, através do uso da Cochrane's Risk of bias tool.

Avaliação do risco de viés do ensaio ALFA-0701 de acordo com a Cochrane's Risk of bias tool.

Randomisation	Allocation concealment	Blinding	Atrition bias	Selective Reporting	Others
Low	Hlgh	High	Unclear	Unclear	None.

Avaliação da qualidade da evidência segundo o GRADE.

Outcomes	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Sobrevida global	Não	Não	NA	Moderada ¹	crítico	1
Sobrevida livre de progressão	Não	Não	NA	Baixa ²	importante	1
Taxa de resposta	Não	Sim	NA	Muito baixa	importante	1
Eventos adversos graves	Não	Sim	NA	Muito baixa ³	crítico	1

Legenda: ¹ - risco de viés elevado - outcome objetivo ; ² - risco de viés elevado - outcome subjetivo; ³ - eventos raros.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi concluída a existência de indicação de superioridade do gemtuzumab ozogamicina face à alternativa comparadora quimioterapia com daunorubicina + citarabina nos doentes com doentes com idade igual ou superior a 15 anos com leucemia mieloide aguda positiva para CD33, de novo e não tratados previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda.

Note-se, no entanto, que o ensaio ALFA-0701, além de ter sido o único ensaio considerado válido para esta avaliação, foi classificado como alto risco de viés, o que diminui consideravelmente a confiança nas conclusões.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que existe indicação de VTA menor do gemtuzumab ozogamicina face à alternativa comparadora quimioterapia com daunorubicina + citarabina nos doentes com idade igual ou superior a 15 anos com leucemia mieloide aguda positiva para CD33, de novo e não tratados previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes dados:

- O ensaio ALFA-0701, aleatorizado, open-label, com o objetivo de avaliar o efeito da associação de gemtuzumab ozogamicina à quimioterapia de indução em indivíduos previamente não tratados com leucemia mieloide aguda (LMA), foi indicativo de evidência de benefício adicional de gemtuzumab ozogamicina relativamente à sobrevida global e sobrevida livre de eventos.
- Neste estudo, o gemtuzumab ozogamicina apresentou um perfil de segurança desfavorável em relação ao comparador, verificando-se um aumento significativo na persistência de trombocitopenia de grau 3 e 4 após o dia 45 de início da quimioterapia e um aumento não significativo de hemorragias grau 3 e 4, sem diferenças na mortalidade.
- Não foram apresentados dados referentes à qualidade de vida, total de eventos adversos, nem relativamente ao abandono da terapêutica por eventos adversos.

De referir, no entanto, que o ensaio ALFA-0701, além de ter sido o único ensaio considerado válido para esta avaliação, foi classificado como alto risco de viés, o que diminui consideravelmente a confiança nas conclusões.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do Gemtuzumab ozogamicina (GO), em associação com daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC) [DA], para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 15 anos com leucemia mieloide aguda (LMA) positiva para CD33, de novo e não tratados

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina)

previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda (LPA), na perspetiva do SNS. O comparador foi a utilização de daunorrubicina e citarabina isoladamente.

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o Gemtuzumab ozogamicina (GO), em associação com daunorrubicina (DNR) e citarabina (AraC) [DA] e os seus comparadores, com um horizonte temporal até ao fim da vida dos doentes. O modelo foi de tipo Markov.

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

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do Gemtuzumab ozogamicina (GO), em associação com daunorrubicina (DNR) e citarabina (AraC) [DA 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. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljjakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H; Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-16.
2. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, Estey EH, Dombret H, Chevret S, Ifrah N, Cahn JY, Récher C, Chilton L, Moorman AV, Burnett AK. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-96.