

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XOSPATA (GILTERITINIB)

Xospata está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mielóide aguda (LMA) recidivante ou refratária com uma mutação FLT3

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

02/08/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 18/07/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Gilteritinib

Nome do medicamento: Xospata

Apresentação(ões): 84 comprimidos revestidos por película doseados a 40 mg, com o n.º de registo 5786231

Titular da AIM: Astellas Pharma Europe B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Xospata está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mielóide aguda (LMA) recidivante ou refratária com uma mutação FLT3*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xospata (Gilteritinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, *em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mielóide aguda (LMA) recidivante ou refratária com uma mutação FLT3.*

Face aos comparadores, citarabina em baixa dose ou azacitidina nos doentes sem indicação para quimioterapia intensiva, ou mitoxantrona, etoposido e citarabina de dose intermédia ou fludarabina, citarabina e GCSF com idarubicina, nos doentes com indicação para quimioterapia intensiva, considera-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, atendendo aos valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento gilteritinib no arsenal terapêutico, assim como

aos resultados do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, e tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização em meio hospitalar.

1. Epidemiologia e caracterização da doença ¹

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 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. 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.

Cerca de 30% dos doentes com LMA apresentam uma mutação do recetor FLT3 que resulta em ativação permanente da atividade tirosinacinaase deste recetor. Esta mutação traduz-se pela ativação de várias vias, nomeadamente a via da STAT3, STAT5 e MAPk, o que confere à célula leucémica maior capacidade de proliferação e resistência à quimioterapia o que condiciona uma menor taxa de respostas completas e um maior risco de recidiva, bem como uma redução na probabilidade de sobrevivência. O tratamento da LMA com mutação FLT3 em recidiva constitui um desafio enorme uma vez que a taxa de sucesso nestes doentes é significativamente inferior à dos doentes sem mutação FLT3 (24% x 40%) quando os doentes são submetidos a quimioterapia intensiva com citarabina em alta dose em associação a antraciclinas. O alotransplante de medula óssea é uma das armas mais importantes no tratamento da LMA em geral e da LMA com mutação FLT3 em particular, no entanto, a sua eficácia depende da existência de remissão completa à altura do transplante.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas¹

O fumarato de gilteritinib é um inibidor FLT3 e AXL. O gilteritinib inibe o recetor de sinalização da FLT3 e a proliferação nas células que expressam de forma exógena a FLT3 incluindo FLT3-ITD, FLT3-D835Y e FLT3-ITD-D835Y, e induziu a apoptose nas células leucémicas que expressam FLT3-ITD.

As opções terapêuticas existentes são a quimioterapia intensiva para os doentes com indicação para tal e os melhores cuidados de suporte para os restantes doentes.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de gilteritinib no “em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mielóide aguda (LMA) recidivante ou refratária com uma mutação FLT3”.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com LMA FLT3+ em recidiva ou refratários, com indicação para tratamento intensivo	Gilteritinib	Quimioterapia intensiva
Doentes adultos com LMA FLT3+ em recidiva ou refratários, sem indicação para tratamento intensivo	Gilteritinib	Tratamento de suporte

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 2. Classificou-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes”, mas não críticos.

Tabela 2: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Sobrevida Global	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Sobrevivência Livre de Eventos	6	Importante
Taxa de Respostas Completas	6	Importante
Independência de transfusões	5	Importante
Taxa de reações adversas	5	Importante
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	7	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Doentes adultos com LMA FLT3+ em recidiva ou refratários, com indicação para tratamento intensivo (sub-população 1)

Estudo ADMIRAL (2215-CL-0301)²

Desenho de estudo

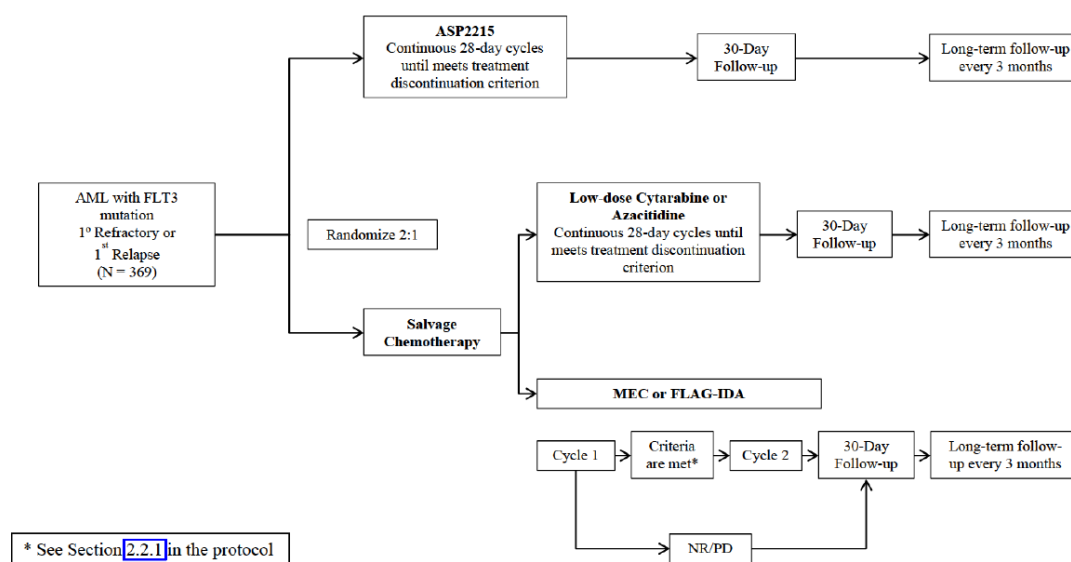
O estudo ADMIRAL (2215-CL-0301)² foi um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 107 centros de 14 países (Portugal não participou) aleatorizado, aberto, que incluiu 371 doentes adultos, com leucemia mieloide aguda primária (LMA) ou leucemia mieloide aguda secundária a síndrome mielodisplásico, positivos para a mutação FLT3, refratários ou em recidiva após uma primeira linha de tratamento para a LMA, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem gilteritinib, na dose de 120 mg por dia, de forma contínua, em ciclos de 28 dias (n= 247) ou quimioterapia de salvamento [citarabina em baixa dose ou azacitidina, ou mitoxantrona, etoposido e citarabina de dose intermédia ou fludarabina, citarabina e GCSF com

idarubicina) (n= 124), e avaliou a sobrevivência global, e a remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica parcial.

Antes da aleatorização, o investigador selecionou um regime de quimioterapia de salvação para cada doente. As opções incluíam citarabina em baixa dose (LoDAC); azacitidina; mitoxantrona, etoposido e citarabina de média dose (MEC); ou fludarabina, citarabina e fator estimulante da colônia de granulócitos (GCSF) com idarubicina (FLAG-IDA).

O desenho do estudo ADMIRAL (2215-CL-0301) está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo ADMIRAL (2215-CL-0301)



Fonte: Extraído de referência 2

Crítérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com leucemia mieloide aguda primária (LMA) ou leucemia mieloide aguda secundária a síndrome mielodisplásico, de acordo com a classificação da OMS, positivos para a mutação FLT3 (na medula óssea ou sangue total, determinada centralmente por FLT3 CDx), refratários ou em recidiva após uma primeira linha de tratamento para a LMA, com um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2, que eram elegíveis para terapêutica de salvamento na opinião do investigador, e que apresentavam função hepática e renal adequada.

Foram excluídos os doentes com um diagnóstico de leucemia promielocítica aguda, com leucemia positiva para BCR-ABL (leucemia mielogénica crónica em crise blástica), leucemia mieloide aguda secundária a quimioterapia prévia para outras neoplasias (com exceção de SMD), com leucemia do sistema nervoso central, com segunda (ou subsequente) recidiva hematológica, ou que tivessem recebido terapêutica de salvamento para doença refratária.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 2:1, para gilteritinib ou quimioterapia de salvação, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada pela resposta à primeira linha de quimioterapia, e pela quimioterapia de salvação selecionada.

O estudo teve um desenho aberto. O estatista não teve acesso a que braço de tratamento os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Os doentes receberam gilteritinib, na dose de 120 mg por dia, por via oral, de forma contínua, em ciclos de 28 dias (n= 247) ou quimioterapia de salvação.

No braço de gilteritinib, foram colhidas amostras de medula óssea no screening, dia 1 do ciclo 2, e dia 1 do ciclo 3. Nos doentes que não atingiram uma remissão completa composta (remissão completa, remissão completa com recuperação hematológica incompleta, remissão completa com recuperação plaquetar incompleta), foram repetidas colheitas de medula óssea no dia 1 de cada dois ciclos subsequentes. Nos doentes que atingiram uma resposta completa composta, foram colhidas amostras da medula óssea um mês após a data da remissão e a cada três ciclos subsequentes. Nos grupos MEC e FLAG-IDA foram colhidas amostras de medula óssea no screening, e no dia 1 do ciclo 2. Foram também colhidas amostras de medula óssea no dia 15 do ciclo 1 ou mais tarde, para avaliar a necessidade de um segundo ciclo. Nos grupos LoDAC ou azacitidina, foram colhidas amostras de medula óssea no screening, e no dia 1 do ciclo 2, e dia 1 do ciclo 3. Nos doentes que atingiram uma resposta completa composta, foram colhidas amostras da medula óssea um mês após a data da remissão e a cada três ciclos subsequentes. As amostras de medula óssea foram colhidas por aspiração medular (mielograma) e, nos casos em que não foi possível colher por aspiração, foram feitas biópsias ósseas.

No regime LoDAC, a citarabina era administrada na dose de 20 mg, duas vezes por dia, por via subcutânea ou endovenosa durante 10 dias (dias 1 a 10). A azacitidina era administrada na dose de 75 mg/m² por dia, por via subcutânea ou endovenosa durante 7 dias (dias 1 a 7). Na quimioterapia de indução MEC, os doentes recebiam mitoxantrona 8 mg/m² por dia, por via endovenosa durante 5 dias (dias 1 a 5), etoposido na dose de 100 mg/m² por dia, por via endovenosa, durante 5 dias (dias 1 a 5), e citarabina na dose 1000 mg/m² por dia, por via endovenosa, durante 5 dias (dias 1 a 5). Na quimioterapia de indução FLAG-IDA, os doentes recebiam fludarabina 30 mg/m² por dia, por via endovenosa, durante 5 dias (dias 2 a 6), citarabina 2000 mg/m² por dia, por via endovenosa, durante 5 dias (dias 2 a 6), idarubicina 10 mg/m² por dia, por via endovenosa durante 3 dias (dias 2 a 4), e G-CSF 300 µg/m² por dia, administrado por via subcutânea, durante 5 dias (dias 1 a 5). Era recomendada a administração adicional de G-CSF 7 dias após completar quimioterapia até que a contagem de neutrófilos fosse superior a 0,5X10⁹/L.

Os doentes dos grupos MEC ou FLAG-IDA após receberem o primeiro ciclo de quimioterapia, foram avaliados no dia 15 para resposta. Se a celularidade na medula óssea era de 20% ou superior com pelo menos 50% de redução nos blastos, o doente recebia um segundo ciclo do mesmo regime. Se a celularidade na medula óssea era de 5% ou menos, o doente não recebia novo ciclo e a recuperação era monitorizada. Os doentes sem resposta ou com progressão da doença descontinuavam o tratamento.

Os doentes podiam ser submetidos a transplantação de medula óssea, continuando a participar no estudo, mas na altura da transplantação, tinham de interromper o tratamento com gilteritinib. Mais tarde, este tratamento podia ser recomeçado se fossem cumpridos, cumulativamente, os seguintes critérios: 30 a 60 dias pós transplante, transplantação de medula com sucesso (contagem absoluta de neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ e plaquetas $\geq 20.000/\text{mm}^3$ sem transfusões), ausência de doença enxerto vs hospedeiro de grau 2 ou superior, e doente em remissão completa composta.

Os doentes que receberam gilteritinib, citarabina de baixa dose ou azacitidina só interrompiam o tratamento se surgisse um critério de descontinuação. Os critérios de descontinuação incluíam: gravidez, morte, decisão do doente, falta de adesão à terapêutica, toxicidade inaceitável ou intolerável, ou receber um tratamento para a leucemia não especificado no protocolo de estudo.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Procedimentos ao longo do estudo no braço gilteritinib

Activity	Screening (Day -14 to -1)	Cycle 1				Cycle 2		Subsequent Cycles
		Day 1	Day 4 ± 1	Day 8 ± 1	Day 15 ± 1	Day 1 ± 2	Day 15 ± 1	Day 1 ± 2
Signed ICF	X							
Medical and Disease History	X							
Randomization		X						
Physical Examination ^b	X	X ^a	X	X	X	X	X	X
Vital Signs	X	X ^a	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance	X	X ^a			X	X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X ^c	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test for Woman of Childbearing Potential	X ^d	X				X		X
Chest X-ray (or CT of chest) ^e	X							
12-lead ECG ^f	X	X			X	X		X
Clinical Laboratory Tests (chemistry, hematology, coagulation, urinalysis) ^g	X ^g	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a
Coagulation Profile (PT/INR, D-dimer, fibrinogen)	X							
MUGA or ECHO ^h	X							
Ophthalmologic Assessment ⁱ	X					X		X
FLT3 Mutation Status ^j (bone marrow aspirate or whole blood)	X							
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy	X ^k					X ^k		X ^k
AE/SAE Assessment	X	X	X	X	X	X	X	X
PK (whole blood samples for plasma PK)		X ^l			X ^l	X ^l		X ^l
PGx ^m		X						
Patient Reported Outcome Tools ⁿ		X ^a		X ^a	X ^a	X	X ^a	X
EQ-5D-5L		X ^a				X		X
Resource Utilization		X ^a				X		X
IRT Transaction Required ^p	X	X				X		X
ASP2215 Dosing at the Clinic ^q		X			X	X		X

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo no braço quimioterapia

Activity	Screening (Day -14 to -1)	Cycle 1				Cycle 2		Subsequent Cycles
		Day 1	Day 4 ± 1	Day 8 ± 1	Day 15 ± 1	Day 1 ± 2	Day 15 ± 1	Day 1 ± 2
Signed ICF	X							
Medical and Disease History	X							
Randomization		X						
Physical Examination ^b	X	X ^a	X	X	X	X	X	X
Vital Signs	X	X ^a	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance	X	X ^a			X	X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X ^c	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test for Woman of Childbearing Potential	X ^d	X				X		X
Chest X-ray (or CT of chest) ^e	X							
12-lead ECG ^f	X	X			X	X		X
Clinical Laboratory Tests (chemistry, hematology, coagulation, urinalysis) ^g	X ^g	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a
Coagulation Profile (PT/INR, D-dimer, fibrinogen)	X							
MUGA or ECHO ^h	X							
Ophthalmologic Assessment	X ⁱ					X ⁱ		X ⁱ
FLT3 Mutation Status ^j (bone marrow aspirate or whole blood)	X							
Bone Marrow Aspiration and/or Biopsy	X ^k				X ^k	X ^k		X ^k
AE/SAE Assessment	X	X	X	X	X	X	X	X
PGx ^l		X						
Patient Reported Outcome Tools ^m		X ^a		X ^a	X ^a	X	X ^a	X
EQ-5D-5L		X ^a				X		X
Resource Utilization		X ^a				X		X
IRT Transaction Required ^p	X	X				X		X
LoDAC or Azacitidine Dosing								
MEC or FLAG-IDA Dosing								

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

As medidas de eficácia primárias foram sobrevivência global, e a remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica parcial.

As medidas de eficácia secundárias foram sobrevivência livre de eventos, sobrevivência livre de leucemia, duração da remissão, resposta completa composta, transplantação, e qualidade de vida (Brief Fatigue Inventory – BFI). A sobrevivência livre de eventos foi definida como o tempo desde a aleatorização até à data de uma recidiva documentada (excluindo a recidiva após remissão parcial), falência de tratamento ou morte no prazo de 30 dias após a última dose da medicação de estudo. A sobrevivência livre de leucemia foi definida como o tempo desde a data da primeira remissão completa composta até à data da primeira recidiva (excluindo a recidiva após remissão parcial) documentada ou morte. A remissão completa composta foi definida como a proporção de doentes em que a melhor resposta foi uma remissão completa, uma remissão completa com recuperação hematológica parcial ou uma remissão completa com recuperação plaquetária incompleta. O *Brief Fatigue Inventory* (BFI) é um instrumento de avaliação de sintomas, com 9 itens e uma pontuação total entre 0 e 10, que avalia o nível de fadiga e a sua interferência nas atividades da vida diária. Valores mais elevados correspondem a maior grau de fadiga. Geralmente considera-se que pontuações entre 1 e 3 correspondem a fadiga ligeira, entre 4 e 7 a fadiga moderada, e entre 8 e 10 a fadiga severa.

As medidas de eficácia exploratórias foram farmacogenómica, estado de mutação do gene FLT3 (frequência e tipos de mutação, relação com eficácia e segurança, mecanismos de resistência adquirida), utilização de recursos, qualidade de vida (FACIT-Dys-SF, FACT-Leu e tonturas e úlceras orais, EQ-5D-5L). O FACIT-Dys-SF avalia a gravidade da dispneia e das limitações funcionais associadas, em que pontuações mais altas significam sintomas mais severos. O FACT-Leu é um questionário de auto-preenchimento de qualidade de vida com 44 questões relacionadas com a leucemia, e inclui 5 sub-escalas: bem-estar físico, bem-estar social, bem-estar emocional, bem-estar funcional, e preocupações específicas relacionadas com a leucemia. A pontuação varia entre 0 e 176, com pontuações mais altas indicando melhor qualidade de vida.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, independentemente do tratamento que realmente receberam. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seria necessário incluir 369 doentes e 258 mortes, para o estudo ter um poder de 90% para detetar uma diferença na sobrevivência global entre grupos de tratamento, partindo do pressuposto de que a mediana de sobrevivência global no grupo gilteritinib era de 7,7 meses, e no grupo de quimioterapia era de 5 meses, com uma razão de riscos de 0,65, e um nível de significância global de 0,0245 (unilateral). A outra medida de eficácia primária (remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi apenas analisada na primeira análise interina, e não incluía testar qualquer hipótese formal. Um tamanho de amostra de 141 doentes, fornecia um poder de 80% para detetar uma diferença de 12% na remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica parcial, entre grupos de tratamento, com uma significância de 5%, assumindo uma taxa de 21% no braço gilteritinib.

O estudo teve duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina estava planeada quando tivessem sido aleatorizados 141 no braço gilteritinib, e tivessem ocorrido 112 dias (4 ciclos de tratamento) após a aleatorização no braço de quimioterapia.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi alocado um alfa de 0,001 (bilateral) à medida remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica parcial, e um alfa de 0,049 (bilateral) à medida sobrevivência global. Na primeira análise interina, apenas foi avaliada a medida remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica parcial, tendo arbitrariamente sido alocado um alfa nominal de 0,001, que não foi reciclado na segunda análise interina ou na análise final. A segunda análise interina estava planeada para quando tivessem ocorrido 50% das mortes estimadas como necessárias (ou seja, quando tivessem ocorrido 129 mortes). Para esta análise interina foi alocado um alfa unilateral $<0,00218$. Para a análise final foi alocado um alfa unilateral $<0,0238$.

A análise de sobrevivência global foi estratificada por resposta à primeira linha de tratamento para a LMA e quimioterapia de salvamento selecionada.

Resultados

O estudo teve lugar em 107 centros de 14 países (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 20 de outubro de 2015 e terminado a 17 de setembro de 2018.

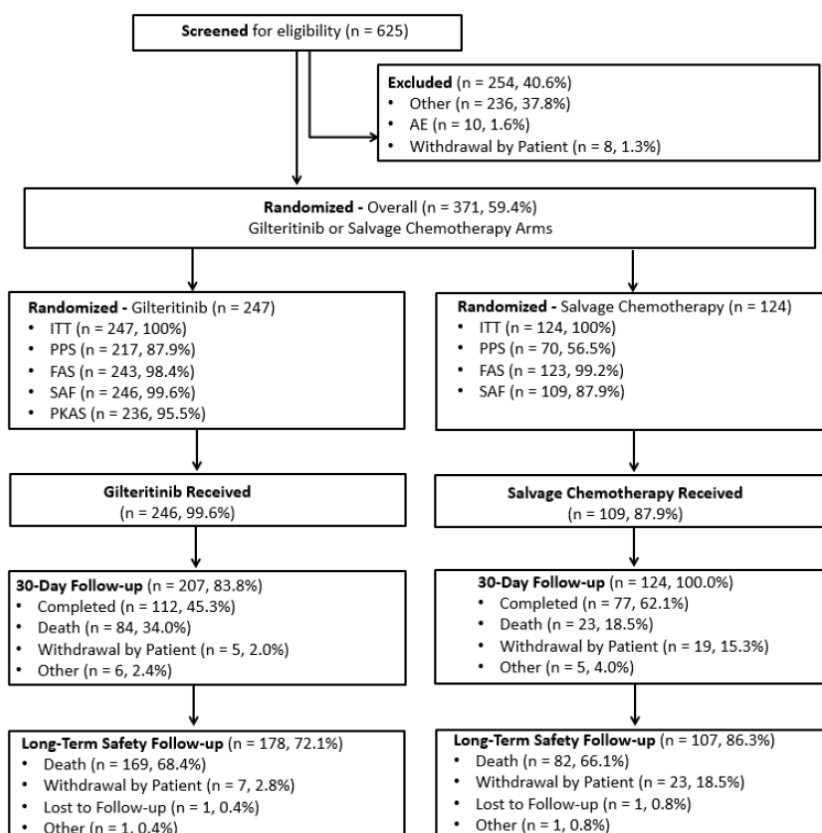
Fluxo de doentes

O estudo ADMIRAL (2215-CL-0301) incluiu 371 doentes, dos quais 247 alocados ao grupo gilteritinib, e 124 alocados ao grupo quimioterapia de salvação.

Descontinuaram tratamento, 209 doentes (84,6%) no grupo gilteritinib, e 124 doentes (100%) no grupo quimioterapia. O motivo de descontinuação do tratamento, nos grupos gilteritinib e quimioterapia foram, respetivamente, doença progressiva (28,3% vs 12,9%), ausência de eficácia (8,5% vs 25%), morte (14,6% vs 8,1%), recidiva da doença (13,4% vs 1,6%), eventos adversos (11,3% vs 4,0%), decisão do doente (2,0% vs 19,4%), decisão do investigador (4,5% vs 8,9%). Este desequilíbrio na proporção de doentes que descontinuaram por sua decisão ou por decisão do médico, num estudo com desenho aberto, pode enviesar o resultado. Mais doentes no grupo gilteritinib descontinuaram tratamento por doença progressiva, morte, recidiva da doença, e eventos adversos.

Estes dados são apresentados na Figura 2 e Tabela 5.

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 5: Fluxo de doentes

Parameter Category	Gilteritinib (n = 247) n (%)	Chemotherapy (n = 124) n (%)	Total (n = 371) n (%)
Treatment Discontinuation			
Yes	209 (84.6)	124 (100.0)	333 (89.8)
No	38 (15.4)	0	38 (10.2)
Primary End of Treatment Reason†			
Progressive disease	70 (28.3)	16 (12.9)	86 (23.2)
Lack of efficacy	21 (8.5)	31 (25.0)	52 (14.0)
Death	36 (14.6)	10 (8.1)	46 (12.4)
Disease relapse	33 (13.4)	2 (1.6)	35 (9.4)
Adverse event	28 (11.3)	5 (4.0)	33 (8.9)
Withdrawal by patient	5 (2.0)	24 (19.4)	29 (7.8)
Physician decision	11 (4.5)	11 (8.9)	22 (5.9)
Completed‡	NA	19 (15.3)	19 (5.1)
Other	4 (1.6)	5 (4.0)	9 (2.4)
Protocol deviation	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 58,5 anos, e 41,8% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era do sexo feminino (54,2%), raça branca (61,5%) ou asiática (28,5%), e residia nos EUA (44,7%), Europa (29,9%), ou Ásia. Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas entre grupos de tratamento.

Mais doentes no grupo gilteritinib apresentavam doença hematológica prévia (16,6% vs 8,9%), predominantemente síndrome mielodisplásico (13,8% vs 6,5%). Mais doentes no grupo gilteritinib apresentavam leucemia mieloide aguda com NPM1 mutado (33,6% vs 29,8%), e leucemia mieloide aguda com alterações mielodisplásicas (13,4% vs 8,1%).

Tinham recebido previamente um transplante de medula óssea, 19,4% dos doentes no grupo gilteritinib, e 21,0% dos doentes no grupo quimioterapia.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo ADMIRAL (2215-CL-0301) por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Características demográficas das populações

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib (n = 247)	Chemotherapy (n = 124)	Total (n = 371)
Sex, n (%)			
Female	131 (53.0)	70 (56.5)	201 (54.2)
Male	116 (47.0)	54 (43.5)	170 (45.8)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	221 (93.6)	116 (96.7)	337 (94.7)
Hispanic or Latino	12 (5.1)	2 (1.7)	14 (3.9)
Unknown	3 (1.3)	2 (1.7)	5 (1.4)
Missing	11	4	15
Race, n (%)			
White	145 (60.9)	75 (62.5)	220 (61.5)
Asian	69 (29.0)	33 (27.5)	102 (28.5)
Black or African American	14 (5.9)	7 (5.8)	21 (5.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Unknown	4 (1.7)	4 (3.3)	8 (2.2)
Other	5 (2.1)	1 (0.8)	6 (1.7)
Missing	9	4	13
Age (Years)			
Mean (SD)	59.0 (14.6)	57.6 (14.8)	58.5 (14.7)
Median (min, max)	62.0 (20, 84)	61.5 (19, 85)	62.0 (19, 85)
Age Group (Years), n (%)			
< 65	141 (57.1)	75 (60.5)	216 (58.2)
≥ 65	106 (42.9)	49 (39.5)	155 (41.8)
Region, n (%)			
North America	114 (46.2)	52 (41.9)	166 (44.7)
Europe (Including Turkey and Israel)	68 (27.5)	43 (34.7)	111 (29.9)
Asia	65 (26.3)	29 (23.4)	94 (25.3)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 7: Características clínicas das populações

Parameter Category/Statistic	Gilteritinib (n = 247)	Chemotherapy (n = 124)	Total (n = 371)
Duration of Disease (months)			
Mean (SD)	7.37 (7.21)	8.07 (9.67)	7.60 (8.11)
Median (min, max)	5.80 (0.6, 65.1)	5.30 (0.5, 52.0)	5.60 (0.5, 65.1)
Antecedent Hematological Disorder, n (%)			
No	206 (83.4)	113 (91.1)	319 (86.0)
Yes	41 (16.6)	11 (8.9)	52 (14.0)
Type of Hematological Disorder, n (%)†			
MDS	34 (13.8)	8 (6.5)	42 (11.3)
Other	7 (2.8)	3 (2.4)	10 (2.7)
Central Nervous System Leukemia, n (%)			
No	244 (98.8)	122 (98.4)	366 (98.7)
Yes	3 (1.2)	2 (1.6)	5 (1.3)
Rapidly Progressing Disease, n (%)			
No	133 (53.8)	69 (55.6)	202 (54.4)
Yes	113 (45.7)	55 (44.4)	168 (45.3)
Other Disease Characteristics, n (%)			
Untreated relapse AML	151 (61.1)	75 (60.5)	226 (60.9)
Primary refractory AM	96 (38.9)	49 (39.5)	145 (39.1)
Median number of relapses (range)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)
Number of relapses, n (%)			
0	96 (38.9)	49 (39.5)	145 (39.1)
1	147 (59.5)	72 (58.1)	219 (59.0)
2	4 (1.6)	3 (2.4)	7 (1.9)
> 2	0	0	0
WHO Classification, n (%)			
AML with recurrent genetic abnormalities			
AML with mutated NPM1	83 (33.6)	37 (29.8)	120 (32.3)
AML with myelodysplasia-related changes	33 (13.4)	10 (8.1)	43 (11.6)

Fonte: Extraído de referência 2

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação aos fatores de estratificação basais (Tabela 8).

Tabela 8: Fatores de estratificação basais

Parameter Category	Gilteritinib (n = 247) n (%)	Chemotherapy (n = 124) n (%)	Total (n = 371) n (%)
Response to First-Line Therapy			
Primary refractory without HSCT	98 (39.7)	48 (38.7)	146 (39.4)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT	67 (27.1)	34 (27.4)	101 (27.2)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT	34 (13.8)	17 (13.7)	51 (13.7)
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT	31 (12.6)	17 (13.7)	48 (12.9)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT	17 (6.9)	8 (6.5)	25 (6.7)
Preselected Salvage Chemotherapy			
High intensity chemotherapy	149 (60.3)	75 (60.5)	224 (60.4)
Low intensity chemotherapy	98 (39.7)	49 (39.5)	147 (39.6)
Response to First-Line Therapy, Preselected Salvage Chemotherapy			
Primary refractory without HSCT, high intensity chemotherapy	57 (23.1)	28 (22.6)	85 (22.9)
Primary refractory without HSCT, low intensity chemotherapy	41 (16.6)	20 (16.1)	61 (16.4)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT, high intensity chemotherapy	40 (16.2)	21 (16.9)	61 (16.4)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT, low intensity chemotherapy	27 (10.9)	13 (10.5)	40 (10.8)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT, high intensity chemotherapy	23 (9.3)	11 (8.9)	34 (9.2)
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT, low intensity chemotherapy	16 (6.5)	9 (7.3)	25 (6.7)
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT, high intensity chemotherapy	15 (6.1)	8 (6.5)	23 (6.2)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT, high intensity chemotherapy	14 (5.7)	7 (5.6)	21 (5.7)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT, low intensity chemotherapy	11 (4.5)	6 (4.8)	17 (4.6)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT, low intensity chemotherapy	3 (1.2)	1 (0.8)	4 (1.1)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

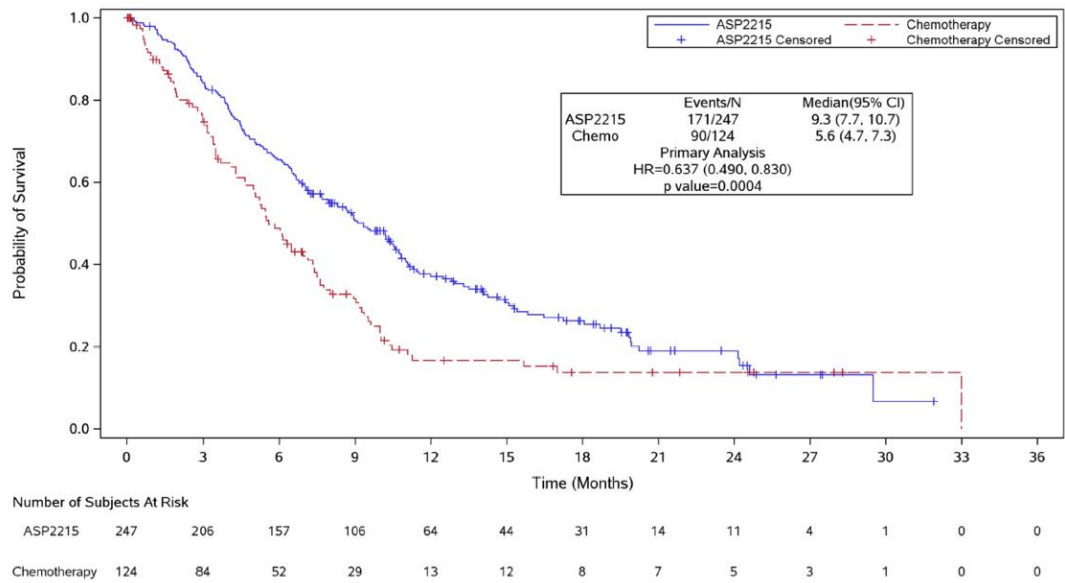
Sobrevivência global

A mediana de sobrevivência global foi de 9,3 meses no grupo gilteritinib, e de 5,6 meses no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,637; IC95% 0,490 a 0,830; p unilateral 0,0004).

A sobrevivência global aos 12 meses era de 37,1% (IC95% 30,7 a 43,6) no grupo gilteritinib, e de 16,7% (IC95% 9,9 a 25,0) no grupo quimioterapia. A sobrevivência global aos 24 meses era de 19,0% (IC95% 12,8 a 26,0) no grupo gilteritinib, e de 13,8% (IC95% 7,5 a 22,0) no grupo quimioterapia.

As curvas de Kaplan-Meier por grupo de tratamento são apresentadas no Figura 3.

Figura 3: sobrevivência global

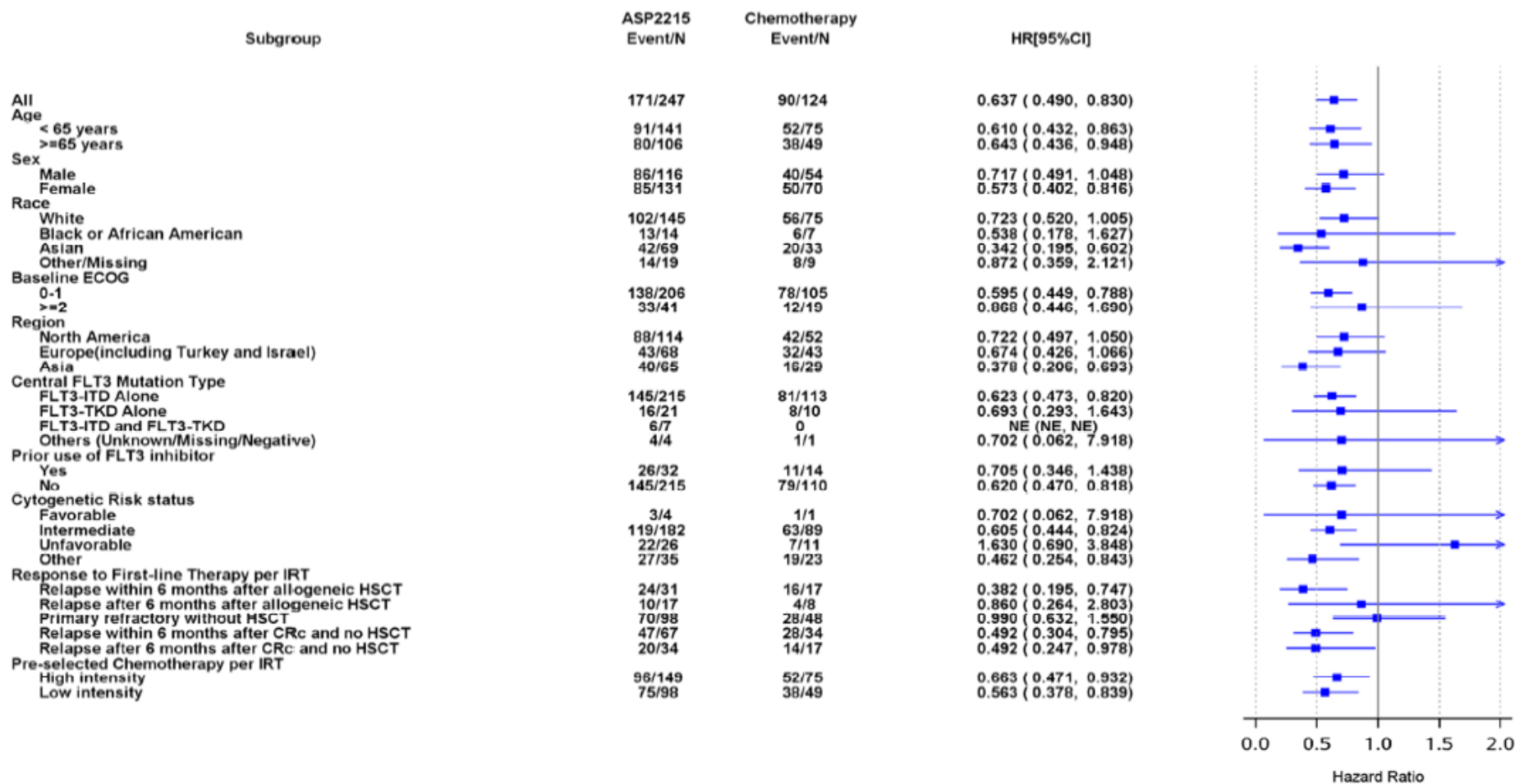


Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento na medida de resultado primária foi geralmente consistente em todos os subgrupos predefinidos e, nomeadamente, nos doentes pré-selecionados para quimioterapia intensiva (gilteritinib: 96/149 doentes [64,4%]; quimioterapia: 52/75 doentes [69,3%]; razão de riscos 0,663; IC95% 0,471 a 0,932; p= 0,0177), e nos doentes pré-selecionados para quimioterapia de baixa intensidade (gilteritinib: 75/98 doentes [76,5%]; quimioterapia: 38/49 doentes [77,6%]; razão de riscos 0,563; IC95% 0,378 a 0,839; p= 0,0043).

O efeito do tratamento na medida de resultado primária nos diferentes subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 4.

Figura 4: efeito do tratamento na sobrevivência global – análise de subgrupos



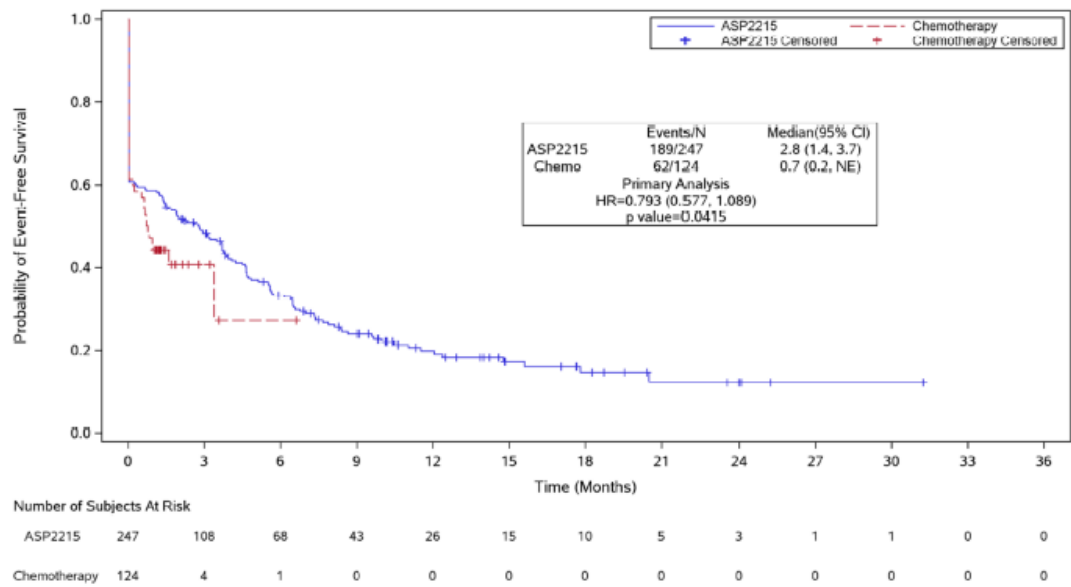
Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de eventos

A mediana de sobrevivência livre de eventos foi de 2,8 meses no grupo gilteritinib, e de 0,7 meses no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,793; IC95% 0,577 a 1,089; p unilateral 0,0415).

A sobrevivência livre de eventos aos 12 meses era de 19,8% (IC95% 14,6 a 25,7) no grupo gilteritinib, e de NE% (IC95% NE a NE) no grupo quimioterapia. A sobrevivência global aos 24 meses era de 12,2% (IC95% 6,7 a 19,6) no grupo gilteritinib, e de NE% (IC95% NE a NE) no grupo quimioterapia (Figura 5).

Figura 5: sobrevivência livre de eventos



Fonte: Extraído de referência 2

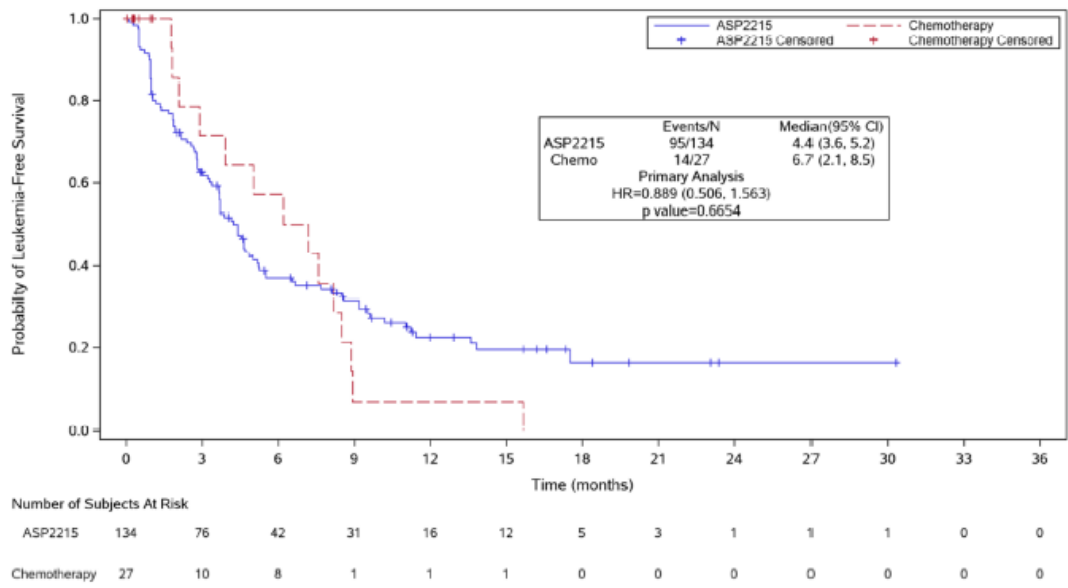
A mediana de sobrevivência livre de eventos na população pré-selecionada para tratamento intensivo foi de 2,8 meses no grupo gilteritinib, e de 1,4 meses no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,53; IC95% 0,38 a 0,73; p nominal <0,0001). Contudo, como o resultado nesta subpopulação não coincide com o resultado na população ITT, estes resultados devem ser interpretados com cuidado (estudo sem poder estatístico, inflação de risco de tipo I, etc.).

Sobrevivência livre de leucemia

A mediana de sobrevivência livre de leucemia foi de 4,4 meses (IC95% 3,6 a 5,2) no grupo gilteritinib, e de 6,7 meses (IC95% 2,1 a 8,5) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,889; IC95% 0,506 a 1,563).

As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de leucemia são apresentadas na Figura 6.

Figura 6: sobrevivência livre de leucemia



Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta completa

Foi observada uma resposta completa em 52/247 doentes (21,1%) no grupo gilteritinib, e em 13/124 doentes (10,5%) no grupo quimioterapia (diferença: 10,6%; IC95% 2,8 a 18,4; p nominal =0,0106).

Duração da resposta completa

A mediana de duração da resposta completa foi de 14,8 meses (IC95% 11.0 a NE) no grupo gilteritinib, e de 1,8 meses (NE a NE) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,206; IC95% 0,022 a 1,886).

Independência de transfusões

A independência de transfusões apenas foi reportada no grupo gilteritinib.

Brief Fatigue Inventory (BFI)

No basal, a pontuação média do BFI foi de $3,0 \pm 2,6$ no grupo gilteritinib, e de $2,7 \pm 2,5$ no grupo quimioterapia. No dia 8 do ciclo 1, a variação em relação ao basal foi de $-0,4 \pm 2,1$ no grupo gilteritinib, e de $+1,0 \pm 1,3$ no grupo quimioterapia. No dia 1 do ciclo 2, a variação em relação ao basal foi de $0,0 \pm 2,6$ no grupo gilteritinib, e de $+0,4 \pm 2,8$ no grupo quimioterapia. De salientar que apenas 15/124 doentes (12,1%) foram avaliados no grupo quimioterapia no dia 1 do ciclo 2.

FACT-Dys-SF

No basal, a pontuação média da subescala de dispneia foi de $7,4 \pm 8,4$ no grupo gilteritinib, e de $7,1 \pm 8,5$ no grupo quimioterapia. No dia 1 do ciclo 2, a variação em relação ao basal foi de $-0,4 \pm 5,9$ no grupo gilteritinib, e de $+1,6 \pm 8,4$ no grupo quimioterapia. Foram incluídos nesta análise 160/247 doentes (64,8%) no grupo gilteritinib, e 71/124 doentes (57,3%) no grupo quimioterapia. No basal, a pontuação média da subescala de limitação funcional foi de $6,5 \pm 8,0$ no grupo gilteritinib, e de $5,9 \pm 7,9$ no grupo quimioterapia. No dia 1 do ciclo 2, a variação em relação ao basal foi de $-0,4 \pm 5,3$ no grupo gilteritinib, e de $+0,3 \pm 7,8$ no grupo quimioterapia. Foram incluídos nesta análise 160/247 doentes (64,8%) no grupo gilteritinib, e 71/124 doentes (57,3%) no grupo quimioterapia.

FACT-Leu

No basal, a pontuação média foi de $122,1 \pm 26,1$ no grupo gilteritinib, e de $118,5 \pm 25,6$ no grupo quimioterapia. No dia 1 do ciclo 2, a variação em relação ao basal foi de $0,5 \pm 22,1$ no grupo gilteritinib, e de $3,4 \pm 20,2$ no grupo quimioterapia. No dia 1 do ciclo 2, a variação mediana em relação ao basal foi de $-0,1$ no grupo gilteritinib, e de $9,0$ no grupo quimioterapia. Foram incluídos nesta análise 223/247 doentes (90,3%) no grupo gilteritinib, e 97/124 doentes (78,2%) no grupo quimioterapia.

Tonturas e úlceras orais

No basal, a pontuação mediana da sub-escala tonturas foi de 4,0 no grupo gilteritinib, e de 4,0 no grupo quimioterapia. No dia 1 do ciclo 2, a variação mediana em relação ao basal foi de 0,0 no grupo gilteritinib, e de 0,0 no grupo quimioterapia.

No basal, a pontuação mediana da sub-escala úlceras orais foi de 4,0 no grupo gilteritinib, e de 4,0 no grupo quimioterapia. No dia 1 do ciclo 2, a variação mediana em relação ao basal foi de 0,0 no grupo gilteritinib, e de 0,0 no grupo quimioterapia.

Foram incluídos nesta análise 223/247 doentes (90,3%) no grupo gilteritinib, e 97/124 doentes (78,2%) no grupo quimioterapia.

EQ-5D-5L (pontuação VAS)

No basal, a pontuação mediana do EQ-5D-5L foi de 70,0 no grupo gilteritinib, e de 69,0 no grupo quimioterapia. No dia 1 do ciclo 2, a variação mediana em relação ao basal foi de 0,0 no grupo gilteritinib, e de -3,0 no grupo quimioterapia.

Foram incluídos nesta análise 218/247 doentes (88,3%) no grupo gilteritinib, e 96/124 doentes (77,4%) no grupo quimioterapia.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 246/246 doentes (100%) no grupo gilteritinib, e em 107/109 doentes (98,2%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos graves em 205/246 doentes (83,3%) no grupo gilteritinib, e em 34/109 doentes (31,2%) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 88/246 doentes (35,8%) no grupo gilteritinib, e em 16/109 doentes (14,7%) no grupo quimioterapia.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 58/246 doentes (23,6%) no grupo gilteritinib, e 13/109 doentes (11,9%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento 27/246 doentes (11,0%) no grupo gilteritinib, e 5/109 doentes (4,6%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento que levaram à morte em 10/246 doentes (4,1%) no grupo gilteritinib, e em 5/109 doentes (4,6%) no grupo quimioterapia.

O tratamento com gilteritinib apresentou maior toxicidade que o tratamento com quimioterapia. Eventos adversos que foram mais frequentes no grupo gilteritinib incluíram anemia (47,2% vs 34,9%), neutropenia febril (46,7% vs 36,7%), pirexia (42,7% vs 29,4%), obstipação (30,9% vs 14,7%), tosse (29,3% vs 10,1%), fadiga (28,5% vs 12,8%), cefaleias (26,0% vs 14,7%), trombocitopenia (25,6% vs 16,5%), edemas periféricos (24,0% vs 11,9%), dispneia (23,6% vs 6,4%), vômitos (21,5% vs 13,8%), tonturas (19,5% vs 1,8%), pneumonia (17,5% vs 7,3%), hipofosfatemia (16,3% vs 4,6%), dor nas extremidades (14,6% vs 7,3%), mialgia (14,2% vs 3,7%), aumento da creatinina (11,8% vs 3,7%), artralgias (11,4% vs 5,5%), e disgeneusia (10,2% vs 4,6%).

Os eventos adversos mais frequentes são descritos na Tabela 9.

Tabela 9: Eventos adversos mais frequentes

MedDRA v19.1 Preferred Term	Gilteritinib (n = 246)		Chemotherapy (n = 109)		Gilteritinib (n = 246)		Chemotherapy (n = 109)	
	All		All		≥ Grade 3		≥ Grade 3	
	n = 246 n (%)	PY = 121.7 E (E/PY)	n = 109 n (%)	PY = 11.9 E (E/PY)	n = 246 n (%)	PY = 121.7 E (E/PY)	n = 109 n (%)	PY = 11.9 E (E/PY)
Overall	246 (100)	8464 (69.55)	107 (98.2)	1596 (134.12)	236 (95.9)	2354 (19.34)	94 (86.2)	505 (42.44)
Anaemia	116 (47.2)	481 (3.95)	38 (34.9)	80 (6.72)	100 (40.7)	247 (2.03)	33 (30.3)	45 (3.78)
Febrile neutropenia	115 (46.7)	184 (1.51)	40 (36.7)	52 (4.37)	113 (45.9)	181 (1.49)	40 (36.7)	52 (4.37)
Pyrexia	105 (42.7)	179 (1.47)	32 (29.4)	59 (4.96)	8 (3.3)	9 (0.07)	4 (3.7)	6 (0.50)
Alanine aminotransferase increased	103 (41.9)	247 (2.03)	10 (9.2)	20 (1.68)	34 (13.8)	42 (0.35)	5 (4.6)	5 (0.42)
Aspartate aminotransferase increased	99 (40.2)	251 (2.06)	13 (11.9)	21 (1.76)	36 (14.6)	45 (0.37)	2 (1.8)	2 (0.17)
Diarrhoea	81 (32.9)	136 (1.12)	32 (29.4)	37 (3.11)	9 (3.7)	10 (0.08)	3 (2.8)	3 (0.25)
Nausea	79 (32.1)	122 (1.00)	36 (33.0)	41 (3.45)	5 (2.0)	5 (0.04)	0	0
Constipation	76 (30.9)	94 (0.77)	16 (14.7)	18 (1.51)	2 (0.8)	3 (0.02)	0	0
Cough	72 (29.3)	98 (0.81)	11 (10.1)	13 (1.09)	1 (0.4)	1 (0.01)	0	0
Hypokalaemia	71 (28.9)	183 (1.50)	34 (31.2)	49 (4.12)	32 (13.0)	42 (0.35)	12 (11.0)	14 (1.18)
Fatigue	70 (28.5)	102 (0.84)	14 (12.8)	18 (1.51)	6 (2.4)	6 (0.05)	2 (1.8)	2 (0.17)
Headache	64 (26.0)	92 (0.76)	16 (14.7)	18 (1.51)	3 (1.2)	3 (0.02)	0	0
Thrombocytopenia	63 (25.6)	298 (2.45)	18 (16.5)	42 (3.53)	56 (22.8)	229 (1.88)	18 (16.5)	35 (2.94)
Oedema peripheral	59 (24.0)	77 (0.63)	13 (11.9)	19 (1.60)	1 (0.4)	1 (0.01)	0	0
Dyspnoea	58 (23.6)	77 (0.63)	7 (6.4)	10 (0.84)	10 (4.1)	10 (0.08)	3 (2.8)	3 (0.25)
Blood alkaline phosphatase increased	56 (22.8)	113 (0.93)	2 (1.8)	2 (0.17)	7 (2.8)	9 (0.07)	0	0
Platelet count decreased	56 (22.8)	256 (2.10)	28 (25.7)	76 (6.39)	54 (22.0)	207 (1.70)	27 (24.8)	59 (4.96)
Vomiting	53 (21.5)	80 (0.66)	15 (13.8)	16 (1.34)	1 (0.4)	1 (0.01)	0	0
Dizziness	48 (19.5)	65 (0.53)	2 (1.8)	2 (0.17)	1 (0.4)	2 (0.02)	0	0
Hypocalcaemia	47 (19.1)	110 (0.90)	6 (5.5)	14 (1.18)	12 (4.9)	13 (0.11)	1 (0.9)	1 (0.08)
Decreased appetite	44 (17.9)	54 (0.44)	20 (18.3)	22 (1.85)	5 (2.0)	5 (0.04)	5 (4.6)	5 (0.42)
Hypotension	43 (17.5)	50 (0.41)	8 (7.3)	9 (0.76)	19 (7.7)	21 (0.17)	3 (2.8)	3 (0.25)
Pneumonia	43 (17.5)	66 (0.54)	8 (7.3)	11 (0.92)	29 (11.8)	39 (0.32)	5 (4.6)	7 (0.59)
Epistaxis	42 (17.1)	51 (0.42)	8 (7.3)	8 (0.67)	2 (0.8)	2 (0.02)	1 (0.9)	1 (0.08)

MedDRA v19.1 Preferred Term	Gilteritinib (n = 246)		Chemotherapy (n = 109)		Gilteritinib (n = 246)		Chemotherapy (n = 109)	
	All		All		≥ Grade 3		≥ Grade 3	
	n = 246 n (%)	PY = 121.7 E (E/PY)	n = 109 n (%)	PY = 11.9 E (E/PY)	n = 246 n (%)	PY = 121.7 E (E/PY)	n = 109 n (%)	PY = 11.9 E (E/PY)
Neutrophil count decreased	42 (17.1)	167 (1.37)	12 (11.0)	28 (2.35)	42 (17.1)	124 (1.02)	12 (11.0)	19 (1.60)
Hypophosphataemia	41 (16.7)	70 (0.58)	5 (4.6)	5 (0.42)	20 (8.1)	30 (0.25)	4 (3.7)	4 (0.34)
Insomnia	40 (16.3)	44 (0.36)	6 (5.5)	6 (0.50)	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	39 (15.9)	67 (0.55)	12 (11.0)	15 (1.26)	0	0	0	0
Asthenia	38 (15.4)	53 (0.44)	10 (9.2)	11 (0.92)	6 (2.4)	6 (0.05)	2 (1.8)	2 (0.17)
Abdominal pain	37 (15.0)	44 (0.36)	16 (14.7)	17 (1.43)	5 (2.0)	5 (0.04)	0	0
Hyperglycaemia	36 (14.6)	62 (0.51)	14 (12.8)	20 (1.68)	18 (7.3)	24 (0.20)	9 (8.3)	12 (1.01)
Pain in extremity	36 (14.6)	44 (0.36)	8 (7.3)	12 (1.01)	2 (0.8)	2 (0.02)	1 (0.9)	1 (0.08)
Rash	36 (14.6)	48 (0.39)	10 (9.2)	10 (0.84)	1 (0.4)	1 (0.01)	1 (0.9)	1 (0.08)
Myalgia	35 (14.2)	45 (0.37)	4 (3.7)	4 (0.34)	1 (0.4)	1 (0.01)	0	0
Hypertension	34 (13.8)	57 (0.47)	10 (9.2)	11 (0.92)	20 (8.1)	24 (0.20)	4 (3.7)	5 (0.42)
Stomatitis	34 (13.8)	45 (0.37)	16 (14.7)	20 (1.68)	6 (2.4)	6 (0.05)	4 (3.7)	4 (0.34)
White blood cell count decreased	34 (13.8)	128 (1.05)	19 (17.4)	27 (2.27)	32 (13.0)	84 (0.69)	19 (17.4)	26 (2.18)
Acute myeloid leukaemia	33 (13.4)	38 (0.31)	4 (3.7)	6 (0.50)	33 (13.4)	38 (0.31)	4 (3.7)	6 (0.50)
Blood creatine phosphokinase increased	33 (13.4)	96 (0.79)	0	0	13 (5.3)	20 (0.16)	0	0
Hyponatraemia	33 (13.4)	81 (0.67)	6 (5.5)	7 (0.59)	16 (6.5)	36 (0.30)	3 (2.8)	3 (0.25)
Neutropenia	33 (13.4)	109 (0.90)	16 (14.7)	19 (1.60)	33 (13.4)	80 (0.66)	15 (13.8)	17 (1.43)
Hypoalbuminaemia	32 (13.0)	64 (0.53)	7 (6.4)	11 (0.92)	3 (1.2)	5 (0.04)	2 (1.8)	2 (0.17)
Back pain	29 (11.8)	33 (0.27)	13 (11.9)	13 (1.09)	2 (0.8)	2 (0.02)	1 (0.9)	1 (0.08)
Blood creatinine increased	29 (11.8)	65 (0.53)	4 (3.7)	4 (0.34)	3 (1.2)	4 (0.03)	0	0
Arthralgia	28 (11.4)	45 (0.37)	6 (5.5)	8 (0.67)	4 (1.6)	5 (0.04)	1 (0.9)	1 (0.08)
Dysgeusia	25 (10.2)	28 (0.23)	5 (4.6)	5 (0.42)	0	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

Doentes adultos com LMA FLT3+ em recidiva ou refratários, sem indicação para tratamento intensivo (subpopulação 2)

Como o estudo ADMIRAL (2215-CL-0301) não incluiu nenhuma população tratada com tratamento de suporte, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura, procurando identificar estudos na população de interesse, tratados com tratamento de suporte, e que tivesse um comparador comum com o estudo ADMIRAL (2215-CL-0301).

A revisão sistemática foi conduzida de forma apropriada, e não identificou nenhum estudo que permitisse uma comparação direta ou indireta, entre gilteritinib e tratamento de suporte. Por este motivo, não foi possível comparar gilteritinib com tratamento de suporte na subpopulação 2.

Contudo, o estudo ADMIRAL (2215-CL-0301) permitiu a comparação entre gilteritinib e citarabina em baixa dose e azacitidina, em doentes sem indicação para terapêutica intensiva. Nos doentes pré-selecionados para quimioterapia de baixa intensidade observou-se uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global, favorecendo gilteritinib (gilteritinib: 75/98 doentes [76,5%]; quimioterapia: 38/49 doentes [77,6%]; razão de riscos 0,563; IC95% 0,378 a 0,839; $p=0,0043$).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O gilteritinib mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia, em termos de sobrevivência global. A mediana de sobrevivência global foi de 9,3 meses no grupo gilteritinib, e de 5,6 meses no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,637; IC95% 0,490 a 0,830; p unilateral 0,0004).

Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação a nenhuma das outras medidas de eficácia e, nomeadamente, em relação a qualidade de vida, sobrevivência livre de eventos, ou taxas de respostas completas. Não foi possível avaliar o efeito do tratamento em relação à independência de transfusões.

O gilteritinib mostrou um perfil de segurança desfavorável em relação aos regimes comparadores e, nomeadamente, em relação a eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos. Observaram-se eventos adversos graves em 205/246 doentes (83,3%) no grupo gilteritinib, e em 34/109 doentes (31,2%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 88/246 doentes (35,8%) no grupo gilteritinib, e em 16/109 doentes (14,7%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 58/246 doentes (23,6%) no grupo gilteritinib, e 13/109 doentes (11,9%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento 27/246 doentes (11,0%) no grupo gilteritinib, e 5/109 doentes (4,6%) no grupo quimioterapia.

7. Qualidade da evidência submetida

As questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito foram avaliadas, tendo sido avaliado o risco de viés para cada medida de resultado do estudo ADMIRAL (2215-CL-0301).

O risco de viés foi considerado elevado para a qualidade de vida e moderado para todas as outras medidas de resultado (Tabela 10).

Tabela 10 - Avaliação do risco de viés do estudo ADMIRAL (2215-CL-0301)

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
Sobrevida Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Não	Não	Não claro	Sim
Sobrevivência Livre de Eventos	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Taxa de Respostas Completas	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Independência de transfusões	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Taxa de reações adversas	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de gilteritinib “*em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mielóide aguda (LMA) recidivante ou refratária com uma mutação FLT3*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED I.P. previam a avaliação do benefício adicional de gilteritinib em duas subpopulações: Doentes adultos com LMA FLT3+ em recidiva ou refratários, com indicação para tratamento intensivo (subpopulação 1), em que a intervenção era gilteritinib, e o comparador era quimioterapia intensiva; e doentes adultos com LMA FLT3+ em recidiva ou refratários, sem indicação para tratamento intensivo (subpopulação 2), em que a intervenção era gilteritinib, e o comparador era tratamento de suporte.

Para suportar o benefício adicional na **subpopulação 1** o TAIM submeteu um único estudo (estudo ADMIRAL). O estudo ADMIRAL (2215-CL-0301)² foi um estudo de fase 3, multicêntrico, que teve lugar em 107 centros de 14 países (Portugal não participou) aleatorizado, aberto, que incluiu 371 doentes adultos, com leucemia mielóide aguda primária (LMA) ou leucemia mielóide aguda secundária a síndrome mielodisplásico, positivos para a mutação FLT3, refratários ou em recidiva após uma primeira linha de tratamento para a LMA, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem gilteritinib, na dose de 120 mg por dia, de forma contínua, em ciclos de 28 dias (n= 247) ou quimioterapia de salvamento [citarabina em baixa dose ou azacitidina, ou mitoxantrona, etoposido e citarabina de dose intermédia ou fludarabina, citarabina e GCSF com idarubicina) (n= 124), e avaliou a sobrevivência global, e a remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica parcial. Na população ITT (terapia intensiva e não intensiva), gilteritinib mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia, em termos de sobrevivência global, com uma mediana de sobrevivência global de 9,3 meses no grupo gilteritinib, e de 5,6 meses no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,637; IC95% 0,490 a 0,830; p unilateral 0,0004). O efeito do tratamento na medida de resultado primária foi geralmente consistente em todos os subgrupos predefinidos e, nomeadamente, nos doentes pré-selecionados para quimioterapia intensiva (gilteritinib: 96/149 doentes [64,4%]; quimioterapia: 52/75 doentes [69,3%]; razão de riscos 0,663; IC95% 0,471 a 0,932; p= 0,0177). Como o resultado nesta subpopulação coincide com o resultado na população ITT, os resultados desta análise de subgrupos é razoavelmente credível, e podem ser considerados como demonstração de benefício adicional na subpopulação 1.

Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação a nenhuma das outras medidas de eficácia e, nomeadamente, em relação a qualidade de vida, sobrevivência livre de

eventos, ou taxas de respostas completas. Não foi possível avaliar o efeito do tratamento em relação à independência de transfusões.

Ao longo do período do estudo, o gilteritinib mostrou um perfil de segurança desfavorável em relação aos regimes comparadores e, nomeadamente, em relação a eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos. Observaram-se eventos adversos graves em 205/246 doentes (83,3%) no grupo gilteritinib, e em 34/109 doentes (31,2%) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 88/246 doentes (35,8%) no grupo gilteritinib, e em 16/109 doentes (14,7%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 58/246 doentes (23,6%) no grupo gilteritinib, e 13/109 doentes (11,9%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento 27/246 doentes (11,0%) no grupo gilteritinib, e 5/109 doentes (4,6%) no grupo quimioterapia.

O Titular de AIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura, procurando identificar estudos que permitissem comparar gilteritinib com o comparador de interesse na **subpopulação 2**. A revisão sistemática não identificou nenhum estudo que permitisse uma comparação direta ou indireta, entre gilteritinib e tratamento de suporte. Por este motivo, não foi possível comparar gilteritinib com tratamento de suporte na subpopulação 2. Contudo, o estudo ADMIRAL (2215-CL-0301) permitiu a comparação entre gilteritinib e citarabina em baixa dose e azacitidina, em doentes sem indicação para terapêutica intensiva. Nos doentes pré-selecionados para quimioterapia de baixa intensidade observou-se uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global, favorecendo gilteritinib (gilteritinib: 75/98 doentes [76,5%]; quimioterapia: 38/49 doentes [77,6%]; razão de riscos 0,563; IC95% 0,378 a 0,839; $p = 0,0043$). Como o resultado nesta subpopulação coincide com o resultado na população ITT, o resultado desta análise de subgrupos é razoavelmente credível, e podem ser considerados como demonstração de benefício adicional na subpopulação 2.

Contudo, a evidência submetida apresenta algumas limitações.

As colheitas de medula óssea para avaliar a resposta ao tratamento, foram feitas em diferentes pontos temporais nos dois braços de tratamento. Embora estas diferenças fossem justificadas pela necessidade de guiar o tratamento no grupo do tratamento intensivo, podem enviesar os resultados da resposta ao tratamento. Contudo, não é expectável que influenciem o efeito do tratamento na sobrevivência global.

Descontinuaram tratamento, 209 doentes (84,6%) no grupo gilteritinib, e 124 doentes (100%) no grupo quimioterapia. O motivo de descontinuação do tratamento, nos grupos gilteritinib e quimioterapia foram, respetivamente, doença progressiva (28,3% vs 12,9%), ausência de eficácia (8,5% vs 25%), morte (14,6% vs 8,1%), recidiva da doença (13,4% vs 1,6%), eventos adversos (11,3% vs 4,0%), decisão do doente (2,0% vs 19,4%), decisão do investigador (4,5% vs 8,9%). Este desequilíbrio na proporção de doentes que descontinuaram por sua decisão ou por decisão do médico, num estudo com desenho aberto, pode enviesar o resultado, não sendo possível prever a direção ou amplitude do potencial viés.

Mais doentes no grupo gilteritinib apresentavam doença hematológica prévia (16,6% vs 8,9%), predominantemente síndrome mielodisplásico (13,8% vs 6,5%). Mais doentes no grupo gilteritinib apresentavam leucemia mieloide aguda com NPM1 mutado (33,6% vs 29,8%), e leucemia mieloide aguda com alterações mielodisplásicas (13,4% vs 8,1%). Não é expectável que esta diferença nas características basais favoreça o grupo gilteritinib.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de gilteritinib “em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante ou refratária com uma mutação FLT3”.

Concluiu-se que existe indicação de que gilteritinib apresenta benefício adicional moderado, em relação a quimioterapia de salvamento (citarabina em baixa dose ou azacitidina nos doentes sem indicação para quimioterapia intensiva, ou mitoxantrona, etoposido e citarabina de dose intermédia ou fludarabina, citarabina e GCSF com idarubicina, nos doentes com indicação para quimioterapia intensiva).

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto, que incluiu 371 doentes adultos, com leucemia mieloide aguda primária (LMA) ou leucemia mieloide aguda secundária a síndrome mielodisplásico, positivos para a mutação FLT3, refratários ou em recidiva após uma primeira linha de tratamento para a LMA, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem gilteritinib, na dose de 120 mg por dia, de forma contínua, em ciclos de 28 dias (n= 247) ou quimioterapia de salvamento

[citarabina em baixa dose ou azacitidina, ou mitoxantrona, etoposido e citarabina de dose intermédia ou fludarabina, citarabina e GCSF com idarubicina) (n= 124), mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo gilteritinib, em termos de sobrevivência global, com uma mediana de sobrevivência global de 9,3 meses no grupo gilteritinib, e de 5,6 meses no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,637; IC95% 0,490 a 0,830; p unilateral 0,0004).

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação económica do gilteritinib em monoterapia, versus quimioterapia intensiva e versus quimioterapia não intensiva, no tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recorrente ou portadores refratários de uma mutação no gene FLT3, na perspetiva do SNS.

Na subpopulação com indicação de tratamento QT intensivo (Subpopulação 1), os regimes considerados como comparadores incluíram:

- Alta dose de citarabina (HiDAC, apenas quando não tratados previamente com este regime) ± idarrubicina ou daunorrubicina ou mitoxantrona
- Fludarabina + citarabina + G-CSF ± idarrubicina (FLAG/FLAG-IDA)
- Etoposido + citarabina ± mitoxantrona (MEC)

Na subpopulação sem indicação para tratamento intensivo (Subpopulação 2), os comparadores foram a Citarabina (LoDAC) em baixa dose ou a azacitidina.

Foi desenvolvido um modelo de simulação de coorte. O modelo combina uma árvore de decisão com um modelo de sobrevivência particionada. Nos primeiros ciclos, a árvore de decisão estratifica os doentes em dois grupos de acordo com o acesso a transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH). No modelo, todos os doentes iniciam no estágio "tratamento sem TCEH", e uma proporção de doentes é compartimentada no estágio "após (com)TCEH", definida por um painel de peritos, que também indicou o tempo até TCEH (ver abaixo). A partir deste ponto, o percurso dos doentes com e sem TCEH é modelado separadamente, por um modelo de sobrevivência particionada. Para cada grupo de doentes, o

modelo considera 3 estádios de saúde mutuamente exclusivos: “Sobrevivência livre de eventos (EFS)” “Sobrevivência pós-evento” (SPE) e estado absorvente “Morte”.

No estágio EFS, a cada ciclo de um mês, os doentes permanecem no estágio, ou transitam para o estágio SPE ou para o estágio “Morte”. Os doentes que transitam para SPE permanecem nesse estágio até morrer. O modelo incluí um ponto no tempo (3 anos, no caso base) a partir do qual os doentes com TCEH sem eventos ainda vivos são considerados “curados”, independentemente de estarem no estágio EFS ou SPE. O horizonte temporal correspondeu ao tempo de vida do doente.

A população simulada corresponde à população do ensaio ADMIRAL, adultos com LMArr ou portadores refratários de uma mutação FLT3. As características da população foram ajustadas à realidade portuguesa por peritos nacionais (ver abaixo).

As curvas EFS e OS do grupo “sem TCEH” foram modeladas separadamente, e em ambos os braços terapêuticos, através de métodos paramétricos de análise de sobrevivência. As curvas da OS para o grupo de doentes “sem TCEH”, em ambos os braços terapêuticos, foram estimados com base nos dados individuais da população ITT no ADMIRAL. Todos os doentes com falha de tratamento foram considerados no estado pós-EFS no ciclo 0 e os dados da EFS dos restantes doentes foram usados para o ajustamento dos modelos de sobrevivência paramétricos. As curvas de sobrevivência para os doentes submetidos a TCEH baseiam-se nas estimativas da sobrevivência global para doentes com LMA que receberam TCEH. A partir do ponto de cura, a sobrevivência foi estimada com base na mortalidade da população geral portuguesa.

Foram considerados no modelo os efeitos adversos de grau ≥ 3 que ocorreram em pelo menos 20% dos doentes de qualquer braço de tratamento da população de segurança do estudo ADMIRAL, e com uma diferença de incidência entre braços superior a 2 p.p.

Os valores de utilidade associado aos estádios de saúde foram eliciados no ADMIRAL usando o instrumento EuroQol Group-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L). Os valores de utilidade foram calculados com base nas respostas individuais a cada dimensão do EQ-5D, valoradas com a tarifa portuguesa. Foram consideradas as desutilidades relacionados com a ocorrência efeitos adversos de grau ≥ 3 .

Foram incluídos no modelo os seguintes custos diretos: i) Custos farmacológicos e de administração, ii) Custos com melhores cuidados de suporte iii) Custos relacionados com a

realização de TCEH, iv) Custos de monitorização, v) Custos de tratamento dos efeitos adversos e vi) Custos com cuidados terminais.

Foi realizado um painel de peritos para adaptar os dados do modelo à prática clínica portuguesa. O painel de peritos incluiu dois especialistas em hematologia clínica e um especialista em onco-hematologia de hospitais de referência. O painel de peritos indicou informações relativas aos elementos seguintes: características demográficas dos doentes; tratamento após progressão; distribuição dos tratamentos com quimioterapia; elegibilidade, proporção de TCEH e tempo até à realização do TCEH; percentagem de doentes com doença de enxerto contra hospedeiro, custos e desutilidades associadas; possibilidade de cura e sobrevivência a longo prazo; caracterização do consumo de recursos de saúde para monitorização dos doentes por estágio de saúde; duração dos cuidados terminais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do gilteritinib em monoterapia, versus quimioterapia intensiva e versus quimioterapia não intensiva.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Considera-se que existe indicação de que gilteritinib apresenta valor terapêutico acrescentado moderado, em relação a quimioterapia de salvamento (citarabina em baixa dose ou azacitidina nos doentes sem indicação para quimioterapia intensiva, ou mitoxantrona, etoposido e citarabina de dose intermédia ou fludarabina, citarabina e GCSF com idarubicina, nos doentes com indicação para quimioterapia intensiva).

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, 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.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Gilteritinib). INFARMED IP. 18 de Novembro de 2020
2. Clinical Study Report. A phase 3 open-label, multicenter, randomized study of ASP2215 versus salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with FLT3 mutation. Document number MGC1801244. Version 2.0. 24 January 2019
3. EXIGO. Dossier de valor terapêutico de Xospata® (gilteritinib) no tratamento da leucemia mielóide aguda recidivante ou refratária com mutação FLT3. Setembro de 2020
4. EXIGO. Adenda ao dossier de valor terapêutico de Xospata® (gilteritinib) no tratamento da leucemia mielóide aguda recidivante ou refratária com mutação FLT3. Novembro de 2020