

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## VENCLYXTO (VENETOCLAX)

*Em combinação com azacitidina para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

20/03/2024

---

Venclyxto (Venetoclax)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 12/03/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Venetoclax

**Nome do medicamento:** Venclyxto

#### **Apresentação(ões):**

14 Unidades, comprimido revestido por película, 10 mg, registo n.º 5699749

7 Unidades, comprimido revestido por película, 50 mg, registo n.º 5699756

7 Unidades, comprimido revestido por película, 100 mg, registo n.º 5699764

14 Unidades, comprimido revestido por película, 100 mg, registo n.º 5699772

112 Unidades, comprimido revestido por película, 100 mg, registo n.º 5699806

**Titular da AIM:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** *Venclyxto em combinação com azacitidina para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva*

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

O medicamento Venclyxto (Venetoclax) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público *em combinação com um agente hipometilante para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva.*

Face ao comparador azacitidina a combinação de venetoclax com azacitidina apresentou resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** O financiamento é aplicável apenas para a combinação de venetoclax com azacitidina.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Venclyxto (venetoclax), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A leucemia mieloblástica aguda (LMA) é uma proliferação neoplásica de células hematopoiéticas da linhagem mieloide, que levam à supressão da hematopoiese normal e à invasão de órgãos à distância. A insuficiência medular consequente à invasão da medula óssea leva a anemia e aumento dos riscos hemorrágicos, por trombocitopenia, e infeccioso.

A LMA se não tratada é rapidamente fatal. A doença tem uma crescente incidência com a idade. Na maioria dos casos desconhece-se a causa da doença. Conhecem-se alguns fatores que aumentam o risco de contrair LMA, entre eles a exposição a benzenos ou radiações, o consumo de tabaco e a exposição a alguns agentes citostáticos, nomeadamente alquilantes e inibidores da topoisomerase. A incidência publicada (RON) de novos casos, em Portugal em 2018, foi de 389 casos, sendo que 244 foram acima dos 60 anos de idade. Este valor está em linha com os dados publicados para a população europeia onde se estima uma incidência de 3.7/100 000 casos por ano.

O impacto social desta doença, em particular nos doentes não candidatos a quimioterapia intensiva, é muito grande tanto pela dependência regular do hospital, com frequentes idas a urgência ou a hospital de dia, em doentes que tendencialmente estão em regime ambulatorios, como pela necessidade frequente de internamentos essencialmente por episódios infecciosos. A deterioração de qualidade de vida e o sofrimento imposto pela doença são também notáveis. O consumo de recursos de saúde é também importante, particularmente suporte transfusional.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Venetoclax é um inibidor potente e seletivo da proteína anti-apoptótica BCL-2 presente no linfoma das células B. Nas células de LLC e LMA foi demonstrada a sobreexpressão de BCL-2, que medeia a sobrevivência da célula tumoral e tem sido associada a resistência à quimioterapia. Venetoclax liga-se diretamente à fenda de ligação BH3 de BCL-2, deslocando as proteínas pró-apoptóticas com domínio BH3, como a BIM, para iniciar a permeabilização da membrana externa mitocondrial (MOMP), ativação

da caspase, e morte celular programada. Em estudos não-clínicos, venetoclax demonstrou atividade citotóxica em células tumorais que sobreexpressam BCL-2.

A estratificação prognóstica depende essencialmente de fatores genéticos, forma de aparecimento da doença e condição própria do doente.

Relativamente aos marcadores genéticos presentes, é habitual agrupar estes doentes em três níveis de prognóstico: favorável, intermédio e desfavorável, com implicações no plano terapêutico.

Quanto à forma de aparecimento da doença vai ser dividida em leucemia “de novo”, leucemia relacionada com a terapêutica e leucemia associada a mielodisplasia. Estes três grupos permitem também conferir prognóstico à situação, tendo os casos “de novo” um prognóstico mais favorável.

Por fim, a condição do doente vai também determinar de forma muito importante o prognóstico e as opções terapêuticas. A idade é um marcador importante, tanto pela associação com comorbilidades como com a fragilidade e a tolerância ao tratamento, como pela ligação que tem a alterações citogenéticas de mau prognóstico.

Em termos gerais a primeira decisão a tomar acerca da terapêutica é a de considerar o doente, ou não, elegível para quimioterapia mais intensiva com intenção de indução de remissão. Nos doentes não elegíveis para quimioterapia de indução as opções atuais são os agentes hipometilantes e a citarabina em baixa dose, associados a cuidados de suporte. Os propósitos destas opções são por um lado não conferir uma toxicidade excessiva ao tratamento e aumentar a qualidade de vida dos doentes e, em particular, a sua independência do hospital. São, no entanto, opções insatisfatórias pela baixa eficácia e alta toxicidade relativa.

### **Horizonte temporal<sup>1</sup>**

Considera-se face à gravidade da doença um horizonte temporal de 2 anos.

### **Identificação da população e critérios de utilização do medicamento<sup>1</sup>**

Estima-se que o número de doentes a considerar na indicação "tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva" seja de 140 doentes por ano.

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

Foi avaliado o benefício adicional de de venetoclax “em combinação com um agente hipometilante para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação do venetoclax em combinação com agente hipometilante.

**Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Venetoclax mais Azacitidina Decitabina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Azacitidina</li><li>▪ Decitabina</li><li>▪ Citarabina em baixa dose</li></ul>

Termos de comparação<sup>1</sup>Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Venetoclax + agente hipometilante: (deve ser continuado até se observar progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p>Venetoclax: 1<sup>a</sup> dia: 100 mg; 2<sup>o</sup> dia: 200 mg; 3<sup>o</sup> dia e seguintes: 400 mg</p> <p>A azacitidina deve ser administrada a 75 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC) por via intravenosa ou subcutânea nos Dias 1-7 de cada ciclo de 28 dias com início no Dia 1 do Ciclo 1.</p> <p>A decitabina deve ser administrada a 20 mg/m<sup>2</sup> de ASC por via intravenosa nos Dias 1-5 de cada ciclo de 28 dias com início no Dia 1 do Ciclo 1.</p> <p>A administração de venetoclax pode ser interrompida conforme necessário para o controlo de toxicidades hematológicas e recuperação do hemograma (ver Tabela 6).</p>
	Medicamento comparador	<p>Citarabina em baixa dose 20 mg OD ou BID, inj SC durante 10 dias, a cada 4-6 semanas</p> <p>Decitabina: Num ciclo de tratamento, é administrada numa dose de 20 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal por perfusão intravenosa durante 1 hora, diariamente, durante 5 dias consecutivos (i.e. um total de 5 doses por ciclo de tratamento). A dose diária total não deve exceder 20 mg/m<sup>2</sup> e a dose total por ciclo de tratamento não deve exceder 100 mg/m<sup>2</sup>. Em caso de omissão de uma dose, o tratamento deve ser retomado o mais rapidamente possível. O ciclo deve ser repetido cada 4 semanas, dependendo da resposta clínica do doente e da toxicidade observada. Recomenda-se que os doentes sejam tratados durante um mínimo de 4 ciclos; contudo, uma remissão completa ou parcial pode demorar mais de 4 ciclos. O tratamento pode ser continuado enquanto o doente apresentar resposta, continuar a beneficiar ou apresentar doença estável, i.e. ausência de progressão evidente.</p> <p>Azacitidina: A dose inicial recomendada para o primeiro ciclo de tratamento, para todos os doentes independentemente dos valores laboratoriais hematológicos iniciais, é de 75 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal, injetada por via subcutânea, diariamente durante 7 dias, seguida de um período de descanso de 21 dias (ciclo de tratamento de 28 dias). Recomenda-se que os doentes sejam tratados durante um mínimo de 6 ciclos. O tratamento deve continuar enquanto o doente beneficiar do mesmo ou até à progressão da doença</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Resposta completa	5	Importante
RCI (resposta completa com recuperação hematológica incompleta)	5	Importante
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudos submetidos, incluídos e excluídos

A revisão sistemática<sup>2</sup> identificou 10197 citações, tendo após revisão de títulos e abstracts e eliminação de duplicados permanecido 225 citações cujos artigos completos foram avaliados. Após avaliação, foram incluídos 21 citações e dois CSR, referentes a 9 estudos. Um estudo comparando glasdegib mais citarabina de baixa dose com citarabina de baixa dose (BRIGHT AML 1003), um estudo comparando citarabina em baixa dose com clofarabina (AML 16), um estudo comparando decitabina com tratamento

à escolha do investigador (citarabina em baixa dose ou tratamento de suporte) [Kantarjian 2012], um estudo comparando 5 dias de decitabina com 10 dias de decitabina (Short 2019), um estudo comparando gemtuzumab ozogamicina com melhores cuidados de suporte (AML-19), um estudo comparando azacitidina com regimes convencionais (melhores cuidados de suporte, citarabina em baixa dose, ou quimioterapia intensiva) [AZA-AML-001], um estudo comparando venetoclax mais citarabina em baixa dose com citarabina em baixa dose (VIALE-C), e um estudo comparando venetoclax mais azacitidina com azacitidina (VIALE-A).

Destes 9 estudos, 4 estudos permitiam as comparações de interesse (AZA-AML-001, AZA-001, Kantarjian 2012, e VIALE-A), e foram considerados relevantes para a presente avaliação.

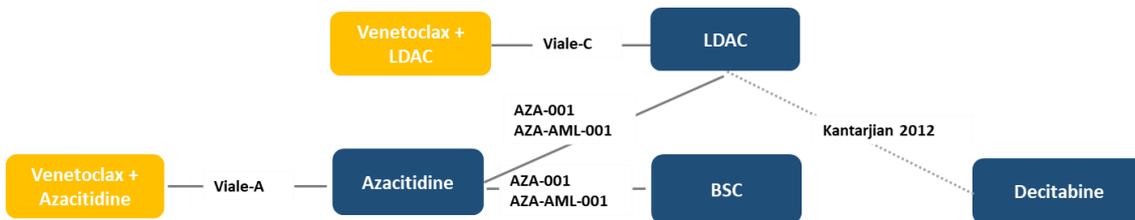
O estudo de Kantarjian 2012 comparava decitabina com tratamento à escolha do investigador (citarabina em baixa dose ou melhores cuidados de suporte). Como a maioria dos doentes no braço à escolha do investigador (88%) receberam citarabina em baixa dose, considera-se que este estudo é razoavelmente representativo de uma comparação de decitabina com citarabina em baixa dose.

A rede de evidência<sup>3</sup> de sobrevivência global é apresentada na Figura 1. Como se pode observar, a rede permite comparar venetoclax mais azacitidina com: azacitidina (VIALE-A)<sup>4</sup>; com citarabina em baixa dose (VIALE-A — AZA-001/AZA-AML-001); e com decitabina (VIALE-A — AZA-001 / AZA-AML-001 — Kantarjian 2012).

Contudo, o estudo AZA-001 que foi usado para fazer a comparação entre azacitidina e citarabina em baixa dose não comparava azacitidina com citarabina de baixa dose, mas azacitidina com quimioterapia intensiva, melhores cuidados de suporte, e citarabina em baixa dose sendo que, dos 58 doentes alocados ao braço controlo, apenas 20 doentes (34,5%) estavam medicados com citarabina em baixa dose. Assim, o grupo controlo do estudo AZA-001 não corresponde a uma população que recebeu citarabina em baixa dose e não deveria por esse motivo ter sido incluído na rede de evidência. O estudo reporta a sobrevivência global nas subpopulações de interesse, mas o TAIM usou os resultados da população ITT. O mesmo problema se observa no estudo AZA-AML-001 em que a população que no grupo controlo recebeu citarabina em baixa dose corresponde a 159/247 doentes (64,4%), não sendo reportada a sobrevivência global nas subpopulações de interesse. Excluindo os estudos AZA-001 e AZA-AML-001 a rede fica desconectada, não sendo possível comparar venetoclax mais azacitidina com citarabina em baixa dose ou com decitabina.

Assim, a melhor evidência disponível tem origem no estudo VIALE-A que compara de forma direta venetoclax mais azacitidina com azacitidina isoladamente.

Figura 1 - rede de evidência



Descreve-se a seguir de forma sumária os 4 estudos que permitiam as comparações de interesse.

O TAIM submeteu também comparações indiretas ancoradas utilizando os métodos de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC). Contudo, apenas se aceitam estes métodos de comparação em situações excepcionais nas quais a LMA não se enquadra. Por este motivo estas análises foram consideradas não informativas para a tomada de decisão, e não serão mais referidas neste relatório.

## Descrição dos estudos avaliados

Meta-análise<sup>3</sup> em rede comparando venetoclax + agente hipometilante com os regimes comparadores de interesse

## Métodos

### Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática<sup>2</sup> que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tratamentos para a leucemia mieloide aguda, em doentes não previamente tratados que não são elegíveis para quimioterapia intensiva.

A pesquisa foi realizada em outubro de 2020. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), e Clinical Trials.gov.

A pesquisa incluiu 13 regimes de tratamento, dos quais 4 eram comparadores de interesse (venetoclax mais azacitidina, azacitidina, decitabina, e citarabina em baixa dose).

### ***Meta-análise e comparações múltiplas<sup>3</sup>***

O TAIM procedeu a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede<sup>2</sup>.

Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foram usadas distribuições *à priori* não informativas, para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo efeito-fixado, e foram utilizadas técnicas Bayesianas.

## **Resultados**

### ***Identificação de informação***

Como já referido, revisão sistemática identificou 10.197 citações, tendo após revisão de títulos e abstracts e eliminação de duplicados permanecido 225 citações cujos artigos completos foram avaliados. Após avaliação, foram incluídos 21 citações e dois CSR, referentes a 9 estudos. Um estudo comparando glasdegib mais citarabina de baixa dose com citarabina de baixa dose (BRIGHT AML 1003), um estudo comparando citarabina em baixa dose com clofarabina (AML 16), um estudo comparando decitabina com tratamento à escolha do investigador (citarabina em baixa dose ou tratamento de suporte) [Kantarjian 2012], um estudo comparando 5 dias de decitabina com 10 dias de decitabina (Short 2019), um estudo comparando gemtuzumab ozogamicina com melhores cuidados de suporte (AML-19), um estudo comparando azacitidina com regimes convencionais (melhores cuidados de suporte, citarabina em baixa dose, ou quimioterapia intensiva) [AZA-AML-001], um estudo comparando

venetoclax mais citarabina em baixa dose com citarabina em baixa dose (VIALE-C), e um estudo comparando venetoclax mais azacitidina com azacitidina (VIALE-A).

Destes 9 estudos, 4 estudos permitiam as comparações de interesse (AZA-AML-001, AZA-001, Kantarjian 2012, e VIALE-A).

O estudo de Kantarjian 2012 comparava decitabina com tratamento à escolha do investigador (citarabina em baixa dose ou melhores cuidados de suporte). Como a maioria dos doentes no braço à escolha do investigador (88%) receberam citarabina em baixa dose, considerou-se que este estudo é razoavelmente representativo de uma comparação de decitabina com citarabina em baixa dose.

A rede permitia comparar venetoclax mais azacitidina com: azacitidina (VIALE-A); com citarabina em baixa dose (VIALE-A — AZA-001/AZA-AML-001); e com decitabina (VIALE-A — AZA-001 / AZA-AML-001 — Kantarjian 2012).

Contudo, o estudo AZA-001 que foi usado para fazer a comparação entre azacitidina e citarabina em baixa dose não comparava azacitidina com citarabina de baixa dose, mas azacitidina com regimes de cuidados convencionais (quimioterapia intensiva, melhores cuidados de suporte, e citarabina em baixa dose) sendo que, dos 58 doentes alocados ao braço controlo, apenas 20 doentes (34,5%) estavam medicados com citarabina em baixa dose. O estudo compara a sobrevivência global na subpopulação de interesse entre azacitidina e cada um dos regimes incluídos no braço controlo (incluindo citarabina em baixa dose), mas o TAIM usou os resultados da comparação entre azacitidina e o braço controlo global (regimes de cuidados convencionais). Assim, o grupo controlo do estudo AZA-001 não corresponde a uma população que recebeu citarabina em baixa dose e não deveria por esse motivo ter sido incluído na rede de evidência. Acresce que se trata de uma análise de subgrupos do estudo original, que incluiu apenas a população de interesse (doentes com leucemia mieloide não previamente tratada), e que assim quebrou a aleatorização. Um problema idêntico é observado no estudo AZA-AML-001, em que a população que no grupo controlo recebeu citarabina em baixa dose corresponde a 64,4% doentes (159/247), não sendo comparada a sobrevivência global entre azacitidina e cada um dos regimes incluídos no braço regimes de cuidados convencionais (quimioterapia intensiva, melhores cuidados de suporte, e citarabina em baixa dose). Assim, também neste estudo o grupo controlo não corresponde a uma população que recebeu citarabina em baixa dose e não deveria por esse motivo ter sido incluído na rede de evidência. De salientar que, excluindo os estudos AZA-001 e AZA-AML-001, a rede fica

desconectada, não sendo possível comparar venetoclax mais azacitidina com citarabina em baixa dose ou com decitabina.

Por conseguinte, a melhor evidência disponível tem origem no estudo VIALE-A que compara de forma direta venetoclax mais azacitidina com azacitidina isoladamente.

O TAIM submeteu também uma comparação indireta entre o braço venetoclax + azacitidina do estudo VIALE-A e o braço LDAC do estudo VIALE-C através de uma *matching adjusted indirect comparison* com dados individuais dos doentes permite uma comparação vs. LDAC.

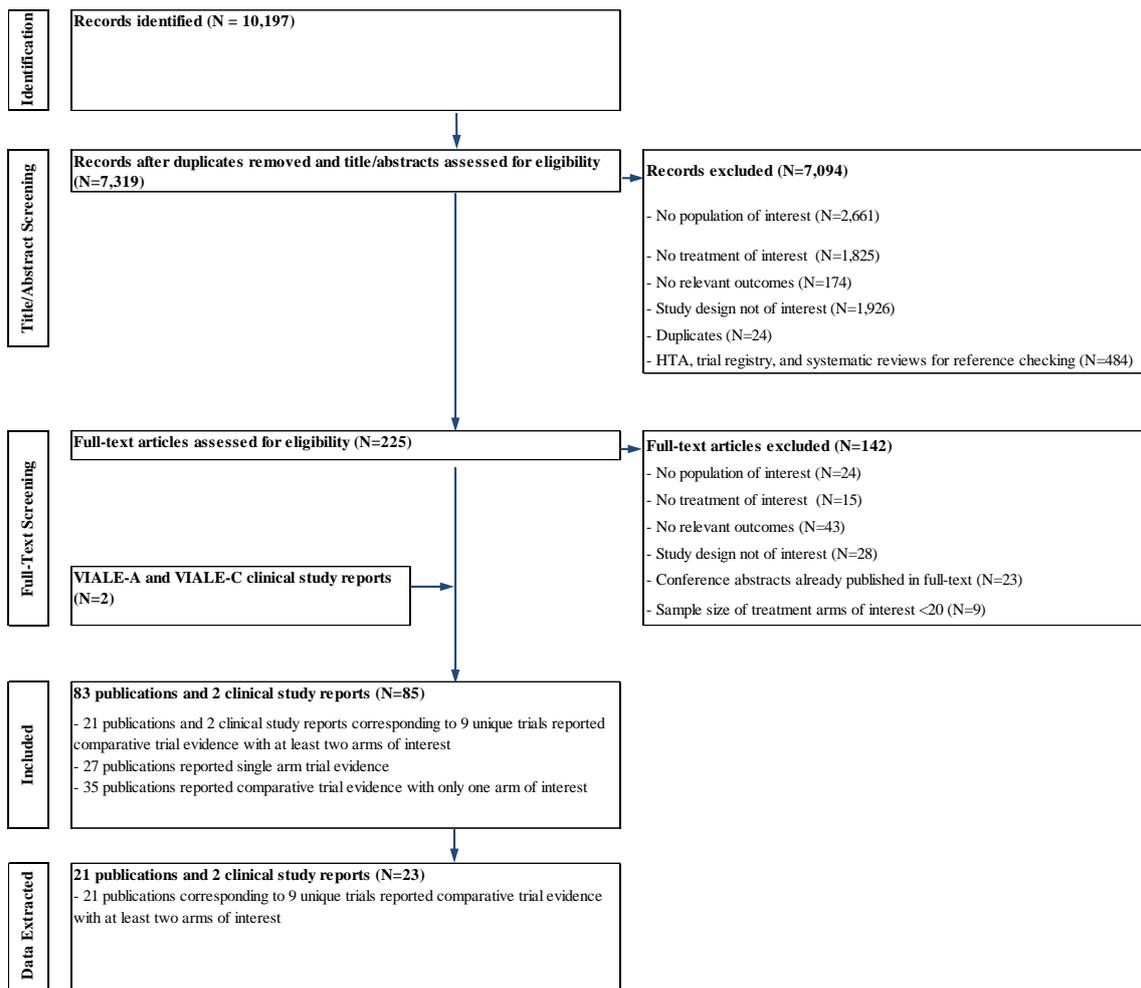
Os métodos MAIC e STC podem ser usados para efetuar comparações entre estudos de um só braço ou para ligar redes desligadas. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento de populações para ligar redes desligadas e para incluir dados de estudos não comparativos (só com um braço), não é recomendada exceto em situações excecionais que devem ser detalhadamente justificadas. Destas situações excecionais destacam-se:

- doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido.
- doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência  $\leq$  a um doente por 100.000 pessoas.

A leucemia mieloide aguda não se enquadra em nenhuma destas situações excecionais. Por este motivo considerou-se que a MAIC submetida não era informativa para a tomada de decisão, e os resultados desta comparação indireta não será mais referida neste relatório.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: *Resultados da revisão sistemática*



Fonte: extraído de Ref 2

### Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos estudos AZA-AML-001 e AZA-001 a título informativo. Descreve-se também com maior detalhe o estudo VIALE-A.

#### Estudo AZA-AML-001

O estudo AZA-AML-001 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 18 países, que incluiu 488 doentes com 65 ou mais anos de idade, com leucemia mieloide aguda não previamente tratada, com mais de 30% de blastos na medula óssea, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem azacitidina na dose de 75 mg/m<sup>2</sup> por dia por via subcutânea durante 7 dias consecutivos em ciclos de 28 dias durante pelo menos 6 ciclos (n= 241), ou a regimes convencionais

(que incluiu quimioterapia de indução padrão, citarabina em baixa dose, ou melhores cuidados de suporte) [n= 247], avaliou a sobrevivência global. Antes da aleatorização, era pré-selecionado um regime convencional. Este incluía melhores cuidados de suporte (transfusão de produtos sanguíneos e antibióticos, factores de crescimento granulocitários G-CSF); citarabina em baixa dose, na dose de 20 mg duas vezes por dia durante 10 dias, em ciclos de 28 dias, por via subcutânea durante pelo menos 4 ciclos; e quimioterapia de indução (citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup> por dia em infusão contínua durante 7 dias, mais 3 dias de daunorrubicina 45-60 mg/m<sup>2</sup> por dia ou idarrubicina 9-12 mg/m<sup>2</sup> por dia, durante um ciclo, seguido de até 2 ciclos de consolidação.

O estudo incluiu doentes adultos, com 65 ou mais anos, com o diagnóstico de leucemia mieloide aguda, de novo ou secundária, histologicamente confirmada, com mais de 30% de blastos, que não eram considerados elegíveis para transplantação de medula óssea, com risco citogenético intermédio ou elevado, com um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2, e uma contagem de leucócitos igual ou inferior 15X10<sup>9</sup>/L.

Foram excluídos os doentes com leucemia pré-mielocítica aguda com t (15;17) (q22;q12) e leucemia mieloide aguda com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22), t(8;21)(q22;q22), ou t(9;22)(q34;q11.2); leucemia mieloide aguda tendo origem noutras doenças hematológicas prévias que não síndrome mielodisplásico. Os doentes não podiam ter recebido previamente tratamento com decitabina, azacitidina, ou citarabina

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem azacitidina (n= 241), ou regimes convencionais (que incluiu quimioterapia de indução padrão, citarabina em baixa dose, ou melhores cuidados de suporte) [n= 247], 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 por regime convencional (quimioterapia de indução padrão vs. citarabina em baixa dose vs. melhores cuidados de suporte), ECOG (0 ou 1 vs 2), e risco citogenético (intermédio vs. alto). O estudo teve um desenho aberto: participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a sobrevivência global.

Estimou-se que seriam necessários 240 doentes por braço de tratamento (azacitidina e regimes convencionais), para fornecer um poder de 90%, para detetar uma diferença na sobrevivência global de

29% a um nível de alfa de 2,5% (unilateral), assumindo uma sobrevivência global no grupo azacitidina de 10,5 meses e no grupo controlo de 7,5 meses. Estimou-se que seriam necessárias 374 mortes. As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados

As análises secundárias não foram controladas para multiplicidade.

Dos doentes que foram aleatorizados para os regimes convencionais, 45/247 doentes (18,2%) foram alocados a melhores cuidados de suporte, 44/247 doentes (17,8%) foram alocados a quimioterapia intensiva, e 158/247 doentes (64,0%) foram alocados a citarabina em baixa dose. Não é reportado o efeito de cada um destes tratamentos, separadamente, na sobrevivência global.

### **Estudo AZA-001**

O estudo AZA-001 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 113 doentes adultos, com leucemia mieloide aguda não previamente tratada (trata-se uma análise de subgrupos do estudo original), com mais de 20% de blastos na medula óssea, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem azacitidina na dose de 75 mg/m<sup>2</sup> por dia por via subcutânea durante 7 dias consecutivos em ciclos de 28 dias durante pelo menos 6 ciclos (n= 55), ou a regimes convencionais (que incluiu quimioterapia de indução padrão, citarabina em baixa dose, ou melhores cuidados de suporte) [n= 58], avaliou a sobrevivência global. Antes da aleatorização, era pré-selecionado um regime convencional. Este incluía melhores cuidados de suporte (transusão de produtos sanguíneos e antibióticos, factores de crescimento granulocitários G-CSF); citarabina em baixa dose, na dose de 20 mg duas vezes por dia durante 10 dias, em ciclos de 28 dias, por via subcutânea durante pelo menos 4 ciclos; e quimioterapia de indução (citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup> por dia em infusão contínua durante 7 dias, mais 3 dias de daunorrubicina 45-60 mg/m<sup>2</sup> por dia ou idarrubicina 9-12 mg/m<sup>2</sup> por dia, durante um ciclo, seguido de até 2 ciclos de consolidação.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de leucemia mieloide aguda histologicamente confirmada, com mais de 20% de blastos, que não eram considerados elegíveis para transplantação de medula óssea, com risco citogenético intermédio ou elevado, e com um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2.

Os doentes não podiam ter recebido previamente tratamento com decitabina, azacitidina ou citarabina.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem azacitidina (n= 55), ou regimes convencionais (que incluiu quimioterapia de indução padrão, citarabina em baixa dose, ou melhores cuidados de suporte) [n= 58], através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS). Contudo, esta análise na população de interesse, é uma análise de subgrupos do estudo original, que não foi estratificada para os diferentes regimes incluídos no regime de cuidados convencionais. Assim, esta análise quebrou a aleatorização.

A medida de resultado primária selecionada foi a sobrevivência global.

Dos doentes que foram aleatorizados para os regimes convencionais, 27/58 doentes (46,6%) foram alocados a melhores cuidados de suporte, 11/58 doentes (19,0%) foram alocados a quimioterapia intensiva, e 20/58 doentes (34,5%) foram alocados a citarabina em baixa dose. É reportado o efeito de cada um destes tratamentos, separadamente, na sobrevivência global, mas o TAIM utilizou os resultados globais grupo dos regimes convencionais. De salientar que os doentes alocados a citarabina em baixa dose incluíam apenas 20 doentes que representavam 34,5% do grupo controlo.

#### **Estudo VIALE-A (M15-656)<sup>4</sup>**

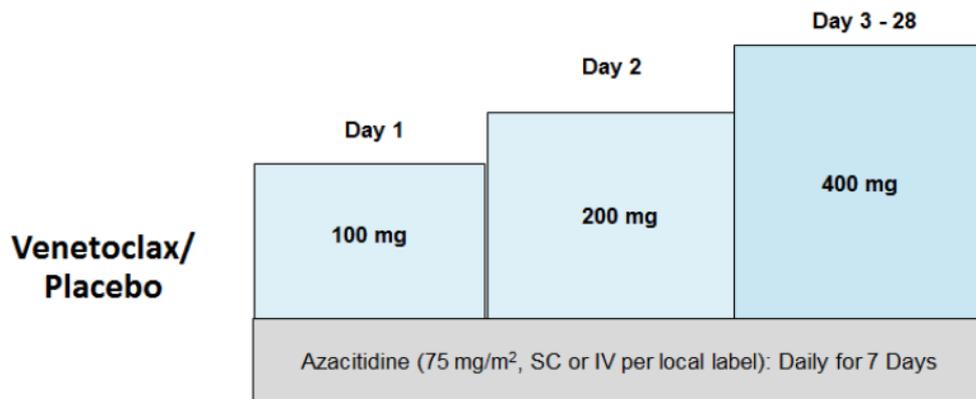
##### ***Desenho de estudo***

O estudo VIALE-A (M15-656), foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de fase 3, que teve lugar em 134 centros de 27 países (Portugal participou com 4 doentes), que incluiu 433 doentes adultos com leucemia mieloide aguda não previamente tratada, não elegíveis para terapêutica de indução padrão, que foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem venetoclax por via oral numa dose alvo de 400 mg uma vez por dia (n= 286) ou placebo (n= 145), ambos em combinação com azacitidina na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal, por via subcutânea ou endovenosa, nos dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias, e avaliou a sobrevivência global. O venetoclax e o placebo foram administrados com aumento progressivo da dose, iniciando com a dose de 100 mg no dia 1, para atingir a dose final diária de 400 mg no dia 3 do ciclo 1, mantendo a partir daí essa dose.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (screening) com 21 dias de duração, fase de tratamento, e fase de seguimento. Os doentes continuaram a receber tratamento até à progressão da doença, aparecimento de toxicidade inaceitável, ou retirada de consentimento.

O desenho do estudo VIALE-A está representado na Figura 3.

Figura 3: *Desenho do estudo VIALE-A*



IV = intravenous; SC = subcutaneous

Fonte: Extraído de referência 4

### ***Crítérios de inclusão e exclusão***

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com leucemia mieloide aguda, não previamente tratada, não elegíveis para tratamento de indução padrão devido à idade (>75 anos) ou existência de comorbilidades. Estas incluíam história de insuficiência cardíaca congestiva com necessidade de tratamento ou com fração de ejeção inferior a 50% ou angina crónica estável, capacidade de difusão de monóxido de carbono pelo pulmão de 65% ou menos, volume expiratório forçado no primeiro segundo de 65% ou menos, ou um estágio funcional ECOG de 2 ou 3.

Foram excluídos os doentes que tinham recebido previamente qualquer agente hipometilante, venetoclax, ou quimioterapia para síndrome mielodisplásico. Foram também excluídos os doentes com um risco citogenético favorável de acordo com as recomendações da NCCN.

### ***Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento***

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 2:1, para receberem venetoclax (n= 286) ou placebo (n= 145), ambos em combinação com azacitidina, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho em dupla ocultação, controlado por placebo, havendo ocultação do braço a que os

doentes estavam alocados a doentes, investigadores/restante pessoal de estudo, e promotor. A aleatorização foi estratificada por idade (<75 vs ≥75) e risco citogenético (intermédio vs alto).

### ***Procedimentos***

As doentes receberam venetoclax por via oral numa dose alvo de 400 mg uma vez por dia (n= 286) ou placebo (n= 145), ambos em combinação com azacitidina na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal, por via subcutânea ou endovenosa, nos dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias. O venetoclax e o placebo foram administrados com aumento progressivo da dose, iniciando com a dose de 100 mg no dia 1, 200 mg no dia 2, para atingir a dose final diária de 400 mg no dia 3 do ciclo 1, mantendo a partir daí essa dose.

O venetoclax devia ser tomado no prazo de 30 minutos após o pequeno-almoço. Inicialmente, os doentes eram hospitalizados durante o período de aumento de dose de venetoclax no ciclo 1 (dias 1 a 4), para receberem profilaxia para o síndrome de lise tumoral e para monitorização. Todos os doentes receberam terapêutica hipouricosúrica e hidratação. A administração de azacitidina podia ser administrada em ambulatório a partir do ciclo 5 (inclusive).

### ***Medidas de resultado***

A medida de resultado primária foi a sobrevivência global, definida como o tempo desde a aleatorização até à data da morte por qualquer causa.

As medidas de resultado secundárias foram, entre outras, a taxa de remissão composta (taxa de remissão completa ou taxa de remissão completa com recuperação hematológica incompleta), taxa de remissão completa com ou sem recuperação hematológica parcial, taxa de remissão completa no início do ciclo 2, e independência de transfusões sanguíneas (glóbulos vermelhos ou plaquetas).

Os critérios de resposta são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Critérios de resposta

CR:	Absolute neutrophil count $> 10^3/\mu\text{L}$ , platelets $> 10^5/\mu\text{L}$ , RBC transfusion independence, and bone marrow with $< 5\%$ blasts. Absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease.
CRi:	All criteria as CR except for residual neutropenia $\leq 10^3/\mu\text{L}$ (1000/ $\mu\text{L}$ ) or thrombocytopenia $\leq 10^5/\mu\text{L}$ (100,000/ $\mu\text{L}$ ). RBC transfusion dependence is also defined as CRi.
PR:	All of the hematologic values for a CR but with a decrease of at least 50% in the percentage of blasts to 5% to 25% in the bone marrow aspirate.
MLFS:	Less than 5% blasts in an aspirate sample with marrow spicules and with a count of at least 200 nucleated cells, absence of circulating blasts and extramedullary disease without peripheral blood count recovery that meet the thresholds for either CR or CRi.
RD:	Failure to achieve CR, CRi, PR, or MLFS; only for subjects surviving at least 7 days following completion of Cycle 1 treatment, with evidence of persistent leukemia by blood and/or bone marrow examination.
MR:	Reappearance of $\geq 5\%$ blasts after CR/CRi in peripheral blood or bone marrow or development of extramedullary disease.
PD:*	<ul style="list-style-type: none"> <li>50% increase in marrow blasts over baseline (a minimum 15% point increase is required in cases with <math>&lt; 30\%</math> blasts at baseline); or persistent marrow blast percentage of <math>&gt; 70\%</math> over at least 3 months; without at least a 100% improvement in ANC to an absolute level (<math>&gt; 0.5 \times 10^9/\text{L}</math> [<math>500/\mu\text{L}</math>], and/or platelet count to <math>&gt; 50 \times 10^9/\text{L}</math> [<math>50,000/\mu\text{L}</math>] non-transfused); or</li> <li>50% increase in peripheral blasts (WBC <math>\times</math> % blasts) to <math>&gt; 25 \times 10^9/\text{L}</math> (<math>&gt; 25,000/\mu\text{L}</math>); or</li> <li>New extramedullary disease</li> </ul>

ANC = absolute neutrophil count; CR = complete remission; CRi = CR with incomplete blood count recovery; MLFS = morphologic leukemia-free state; MR = morphologic relapse; PD = progressive disease; PR = partial remission; RBC = red blood cell; RD = resistant disease; WBC = white blood cell

\* PD is defined by ELN criteria.<sup>17</sup>

Fonte: Extraído de referência 4

## Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de venetoclax em combinação com azacitidina em relação ao comparador, na medida de resultado primária e medida de resultado secundária principal.

Estimou-se que seria necessário incluir 400 doentes e 360 mortes, para detetar uma razão de riscos na sobrevivência global de 0,70 na população ITT, com um poder de 86,7%, a um nível de significância de 0,04 (bilateral). O nível de significância foi desdobrado para dar um nível de significância de 0,01 para a taxa de remissão completa ou taxa de remissão completa com recuperação hematológica incompleta, e 0,04 para a sobrevivência global.

Estava planeado fazer uma análise interina quando tivessem ocorrido 75% das mortes planeadas (n= 300 mortes).

No caso de a medida de resultado primária mostrar significado estatístico, as medidas de resultado secundárias foram controladas para multiplicidade através de um procedimento hierarquizado de testes, seguindo a ordem (nível de significância 0,05) referida na Tabela 5.

Tabela 5: Hierarquia de testes e ajustamento para multiplicidade

Endpoint		Timing of Analysis		
		IA1	IA2	FA
1	OS	0.0001	As specified in Table 2	As specified in Table 2
2	CR + CRh rate <sup>b</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
3	CR + CRi rate	0.025 <sup>a</sup>		
4	CR + CRh rate by the initiation of Cycle 2 <sup>b</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
5	Post-baseline RBC transfusion independence <sup>b</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
6	CR + CRh rate in IDH1/2 subgroup <sup>a,b</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
7	CR rate <sup>b</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
8	CR + CRh rate in FLT3 subgroup <sup>b,c</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
9	Post-baseline platelet transfusion independence <sup>b</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
10	EFS <sup>b</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
11	MRD Negative remission rate <sup>b,d</sup>	No test	To be calculated with IF as specified in Table 8	To be calculated with IF as specified in Table 8
12	OS in IDH1/2 subgroup <sup>c</sup>	No test	0.0001	0.025
13	OS in FLT3 subgroup <sup>c</sup>	No test	0.0001	0.025
14	EORTC QLQ-C30 GHS/QoL	No test	0.0001	0.025
15	PROMIS Cancer Fatigue SF 7a	No test	0.0001	0.025

- a. The testing of CR + CRi rate will be only based on the data used in primary analysis of CR + CRi rate (N = 225) at IA1. The full alpha (0.025) is utilized.
- b. The Lan DeMets with O'Brien-Fleming approach will be applied to determine the efficacy boundaries of the following ranked secondary endpoints with the information fraction defined in Table 8.
- c. If the size of identified biomarker subgroup population (FLT3, IDH1/2) is less than 50, or randomization ratio between two arms in each biomarker subgroup (FLT3, IDH1/2), or in each allelic ratio group of FLT3-ITD ( $\geq 0.5$ ,  $< 0.5$ ), or in each FLT3 mutation subtype (FLT3-ITD, FLT3-TKD), or in each IDH mutation subtype (IDH1, IDH2) is higher than 3:1, the endpoint will be ranked below PROMIS Cancer Fatigue SF 7a in the fixed sequence testing procedure. The biomarker subgroups are identified via central lab results.
- d. The threshold to determine the MRD Negative remission rate will be defined separately using methods described in the external SAP for MRD threshold validation by Biomarker team. If the threshold of MRD Negative remission rate is not determined at time of analysis, this endpoint will be ranked below PROMIS Cancer Fatigue SF 7a and will be analyzed once the threshold is determined.

Fonte: Extraído de referência 4

A análise primária de CR/Cri estava planeada ter lugar 6 meses após os primeiros 225 doentes terem sido aleatorizados, estando previsto atribuir a esta análise um nível de significância de 0,01. Estavam planeadas três análises de sobrevivência global: na altura da análise primária CR/Cri, tendo sido atribuído a esta análise um nível de significância de 0,0001; uma análise interina quando tivessem ocorrido 75% dos eventos sobrevivência global planeados (n= 302), e uma análise final (n= 360). Para a segunda análise interina e para a análise final de sobrevivência global foram usados os limiares de interrupção de O'Brien-Fleming.

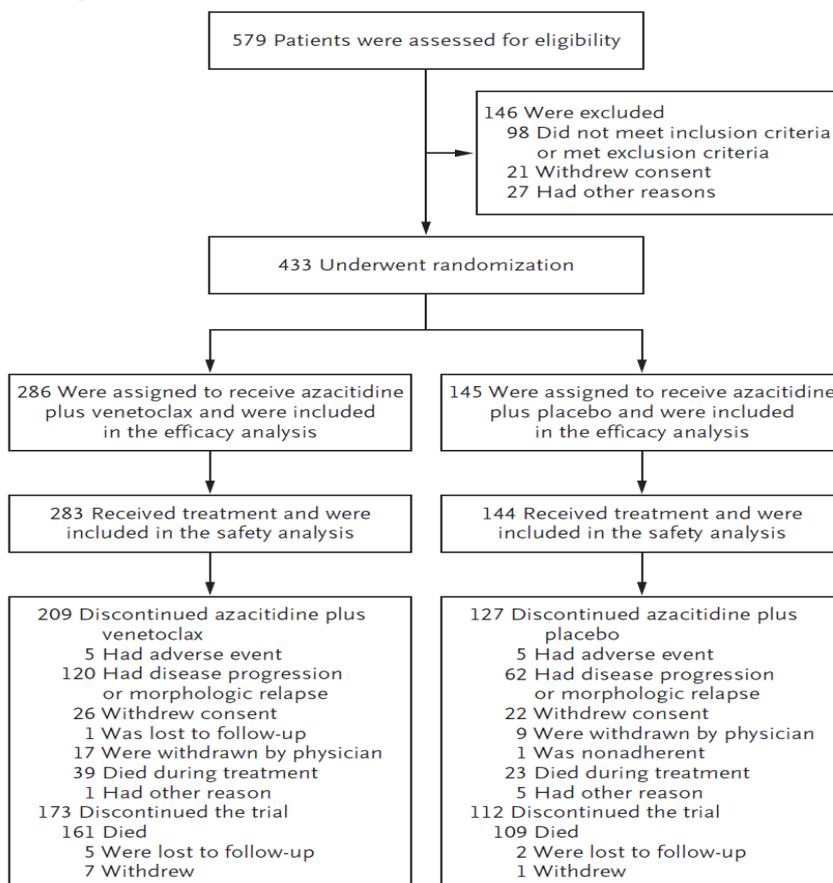
## Resultados

O estudo teve início a 2 de fevereiro de 2017, sendo a data de corte de 4 de janeiro de 2020, que corresponde à data de segunda análise interina de sobrevivência global. O tempo mediano de seguimento era de 20,5 meses, quando tinham ocorrido 270 eventos sobrevivência global (161 eventos [56,3%] no grupo venetoclax e 109 eventos [75,2%] no grupo controlo).

### Fluxo de doentes

O estudo VIALE-A incluiu 433 doentes com leucemia mieloide aguda não previamente tratados, dos quais 286 alocados a venetoclax mais azacitidina, e 145 alocados a placebo mais azacitidina. Três doentes (1,0%) no grupo venetoclax, e um doente (0,7%) no grupo controlo não receberam o tratamento de estudo. Na altura do corte, 209 doentes (73,1%) no grupo venetoclax, e 127 doentes (87,5%) no grupo controlo tinham descontinuado o tratamento, a maioria por progressão da doença. Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 4

**Características dos doentes**

A mediana de idade era 76 anos, eram de raça branca 75,6%, eram de raça asiática 23,0%, e eram da região geográfica Europa 40,6% sem desequilíbrios entre braços de tratamento

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 6.

**Tabela 6: Características demográficas dos doentes**

Variable	Ven 400 mg QD		Total (N = 431)
	Pbo + Aza (N = 145)	+ Aza (N = 286)	
Age (years)			
n	145	286	431
Mean (SD)	75.1 (5.70)	75.6 (6.08)	75.4 (5.95)
Median	76.0	76.0	76.0
Min. Max	60.0, 90.0	49.0, 91.0	49.0, 91.0
Age categories (reported from EDC) - n (%)			
18 to < 65	5 (3.4)	10 (3.5)	15 (3.5)
65 to < 75	53 (36.6)	102 (35.7)	155 (36.0)
≥ 75	87 (60.0)	174 (60.8)	261 (60.6)
Age categories (reported from IVRS/IWRS) - n (%)			
18 to < 75	64 (44.1)	121 (42.3)	185 (42.9)
≥ 75	81 (55.9)	165 (57.7)	246 (57.1)
Gender - n (%)			
Female	58 (40.0)	114 (39.9)	172 (39.9)
Male	87 (60.0)	172 (60.1)	259 (60.1)
Race - n (%)			
White	109 (75.2)	217 (75.9)	326 (75.6)
Black or African American	2 (1.4)	3 (1.0)	5 (1.2)
Asian	33 (22.8)	66 (23.1)	99 (23.0)
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)	0	1 (0.2)
Region - n (%)			
US	24 (16.6)	50 (17.5)	74 (17.2)
EU	59 (40.7)	116 (40.6)	175 (40.6)
China	13 (9.0)	24 (8.4)	37 (8.6)
Japan	13 (9.0)	24 (8.4)	37 (8.6)
Rest of world	36 (24.8)	72 (25.2)	108 (25.1)

Fonte: Extraído de referência 4

Apresentavam estado funcional ECOG 1 41,3% e ECOG 2 39,9%, risco citogenético elevado 35,5%, contagem de blastos na medula  $\geq 50\%$  49,9%, grau 4 CTC de neutropenia 50,7%, grau 3 CTC de anemia 32,5%, LMA de novo 75,2%, sendo a maioria das LMA secundárias pós síndrome mielodisplásico (67,3%). Estas características estavam em geral equilibradas entre grupos, mas os doentes do grupo venetoclax apresentavam maior proporção de doentes com grau 4 CTC de neutropenia (55,2% vs 41,7%), e menor proporção com grau 3 CTC de anemia (30,8% vs 35,9%).

Estes dados são apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7: Características clínicas dos doentes**

<b>Variable</b>	<b>Pbo + Aza (N = 145)</b>	<b>Ven 400 mg QD + Aza (N = 286)</b>	<b>Total (N = 431)</b>
<b>ECOG performance status - n (%)</b>			
0	23 (15.9)	37 (12.9)	60 (13.9)
1	58 (40.0)	120 (42.0)	178 (41.3)
2	59 (40.7)	113 (39.5)	172 (39.9)
3	5 (3.4)	16 (5.6)	21 (4.9)
<b>Cytogenetics (reported from EDC) - n (%)</b>			
Intermediate	89 (61.4)	182 (63.6)	271 (62.9)
Poor	56 (38.6)	104 (36.4)	160 (37.1)
<b>Cytogenetics (reported from IVRS/TWRS) - n (%)</b>			
Intermediate	92 (63.4)	186 (65.0)	278 (64.5)
Poor	53 (36.6)	100 (35.0)	153 (35.5)
<b>Bone marrow blast count - n (%)</b>			
< 30%	41 (28.3)	85 (29.7)	126 (29.2)
$\geq 30\%$ to < 50%	33 (22.8)	61 (21.3)	94 (21.8)
$\geq 50\%$	71 (49.0)	140 (49.0)	211 (49.0)
<b>Bone marrow blast count (%)</b>			
n	145	286	431
Mean (SD)	50.4 (24.12)	49.6 (24.41)	49.8 (24.29)
Median	47.0	47.0	47.0
Min, Max	11.0, 99.0	4.4, 100.0	4.4, 100.0

<b>CTC grade of neutropenia - n (%)</b>			
0	29 (20.1)	53 (18.5)	82 (19.1)
1	11 (7.6)	7 (2.4)	18 (4.2)
2	14 (9.7)	20 (7.0)	34 (7.9)
3	30 (20.8)	48 (16.8)	78 (18.1)
4	60 (41.7)	158 (55.2)	218 (50.7)
Missing <sup>a</sup>	1	0	1
<b>CTC grade of anemia - n (%)</b>			
0	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
1	17 (11.7)	39 (13.6)	56 (13.0)
2	74 (51.0)	157 (54.9)	231 (53.6)
3	52 (35.9)	88 (30.8)	140 (32.5)
4	0	0	0
<b>CTC grade of thrombocytopenia - n (%)</b>			
0	19 (13.1)	36 (12.6)	55 (12.8)
1	28 (19.3)	61 (21.3)	89 (20.6)
2	25 (17.2)	44 (15.4)	69 (16.0)
3	42 (29.0)	78 (27.3)	120 (27.8)
4	31 (21.4)	67 (23.4)	98 (22.7)
<b>Type of AML - n (%)</b>			
De Novo AML	110 (75.9)	214 (74.8)	324 (75.2)
Secondary AML	35 (24.1)	72 (25.2)	107 (24.8)
<b>Type of secondary AML (reported from EDC) - n (%)</b>			
Therapy-related AML	9 (25.7)	26 (36.1)	35 (32.7)
Post MDS/CMML	26 (74.3)	46 (63.9)	72 (67.3)
<b>AML-MRC - n (%)</b>			
Yes	49 (33.8)	92 (32.2)	141 (32.7)
No	96 (66.2)	194 (67.8)	290 (67.3)

Fonte: Extraído de referência 4

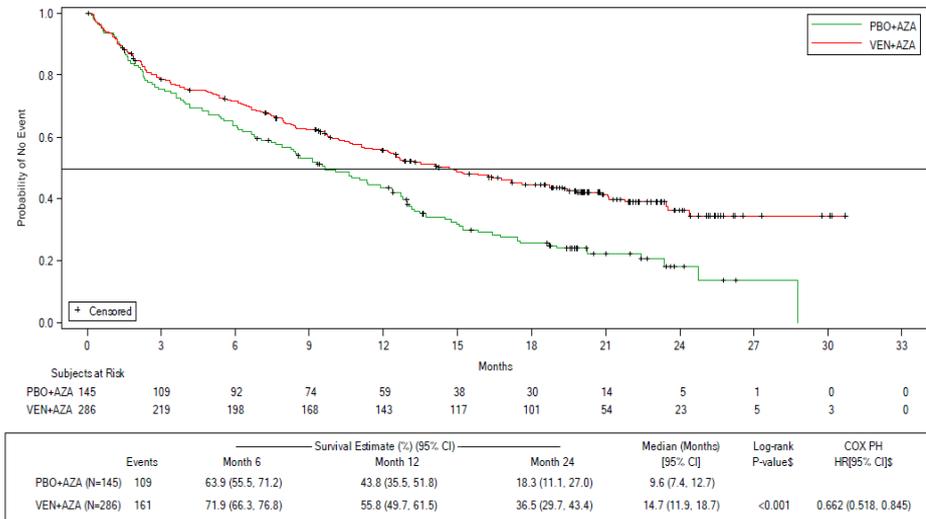
## Eficácia

### Sobrevivência global

Na população ITT, na segunda análise interina, quando tinham ocorrido 270 eventos sobrevivência global (161 eventos [56,3%] no grupo venetoclax e 109 eventos [75,2%] no grupo controlo), o tempo mediano de sobrevivência global era de 14,7 meses (IC95% 11,9 a 18,7) no grupo venetoclax, e de 9,6 meses (IC95% 7,4 a 12,7) no grupo controlo, uma diferença de 5,1 meses (razão de riscos 0,66; IC95% 0,52 a 0,85;  $p < 0,001$ ), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,02).

Estes dados são apresentados na Figura 5.

Figura 5: sobrevivência global



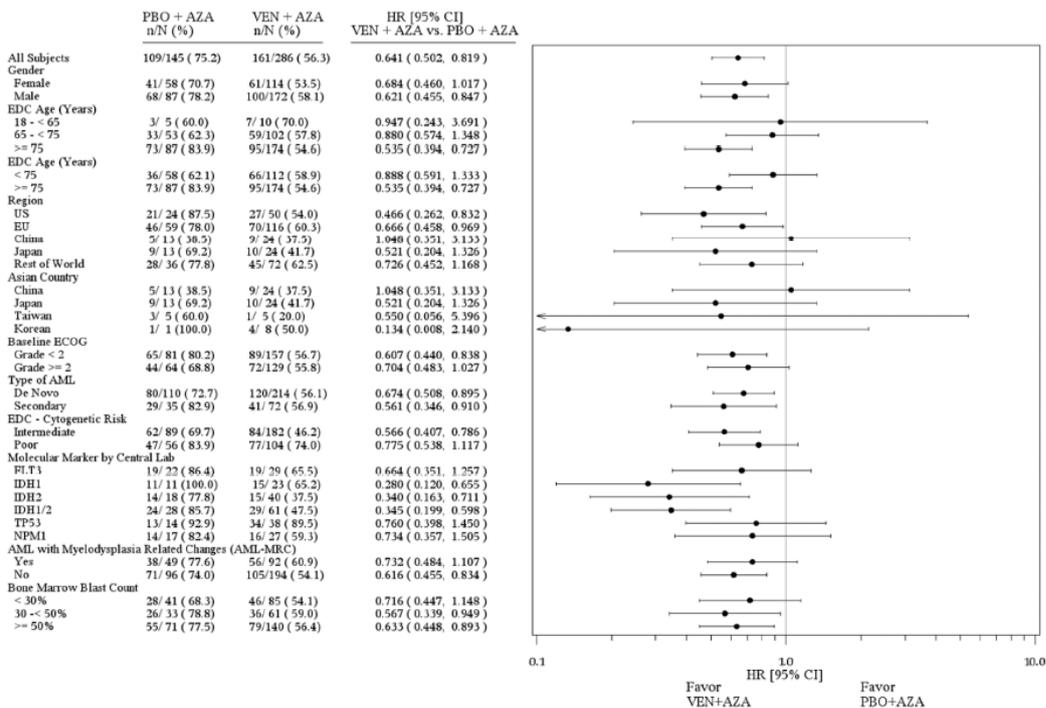
AZA = azacitidine; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; N = sample size; PBO = placebo; PH = proportional hazard; VEN = venetoclax

§ Stratified by age (18 to < 75, ≥ 75) and cytogenetics (intermediate risk, poor risk) from IVRS/IWRS. Data included are subject to a cutoff date of 04 January 2020.

Fonte: Extraído de referência 4

Na Figura 6 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência global em subgrupos pré-especificados. O efeito do tratamento foi consistente em todos os grupos pré-especificados.

Figura 6: sobrevivência global em subgrupos pré-especificados



Fonte: Extraído de referência 4

### ***Sobrevivência livre de eventos***

Na população ITT, na análise final, tinham ocorrido 313 eventos sobrevivência livre de eventos (191 eventos no grupo venetoclax e 122 eventos no grupo controlo). O tempo mediano de sobrevivência livre de eventos era de 9,8 meses (IC95% 8,4 a 11,8) no grupo venetoclax, e de 7,0 meses (IC95% 5,6 a 9,5) no grupo controlo (razão de riscos 0,63; IC95% 0,50 a 0,80;  $p < 0,001$ ).

### ***Taxa de remissão completa ou taxa de remissão completa com recuperação hematológica incompleta (CR+CRi)***

Em relação à taxa de remissão completa ou taxa de remissão completa com recuperação hematológica incompleta avaliada pelo investigador, incluindo os primeiros 226 doentes aleatorizados com 6 meses de seguimento (1ª análise interina, 1 de Outubro de 2018), na população ITT, apresentaram CR + CRi 96/147 doentes (65,3%; IC95% 57,0 a 63,0) no grupo venetoclax, e 20/79 doentes (25,3%; IC95% 16,2 a 36,4) no grupo controlo ( $p < 0,001$ ).

### ***Independência de transfusão sanguínea***

A dependência de transfusão no basal foi definida como tendo recebido concentrado eritrocitário ou plaquetas nas 8 semanas prévias. Do total, 54,8% dos doentes no basal estavam dependentes de transfusões, sem diferenças entre grupos de tratamento. A independência de transfusão foi definida como um intervalo livre de transfusões de sangue de pelo menos 56 dias. Na data de corte, 166/286 doentes (58,0%; IC95% 52,1 a 63,8) no grupo venetoclax, e 49/145 doentes (33,8%; IC95% 26,2 a 42,1) no grupo controlo ( $p < 0,001$ ), estavam independentes de transfusões.

A interpretação destes resultados é difícil, parecendo que não aumentou a proporção de doentes independentes de transfusão no grupo venetoclax, tendo diminuído a proporção de doentes independentes de transfusão no grupo controlo.

### ***Fadiga usando PROMIS Cancer Fatigue SF 7a***

A fadiga foi medida usando o PROMIS Cancer Fatigue SF 7a. Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento até ao ciclo 9 (diferença da média dos quadrados mínimos: -2,387; IC95% -5,43 a 0,65).

### ***Fadiga usando EORTC QLQ-C30***

A fadiga foi medida usando o EORTC QLQ-C30. Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento até ao ciclo 9 (diferença da média dos quadrados mínimos: 4,870; IC95% -1,84 a 11,58).

### ***Segurança***

Observaram-se eventos adversos em 283/283 doentes (100%) no grupo venetoclax, e em 144/144 doentes (100%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graus 3 a 5 em 279/283 doentes (98,6%) no grupo venetoclax, e em 139/144 doentes (96,5%) no grupo controlo.

Descontinuaram venetoclax/placebo por eventos adversos 69/283 doentes (24,4%) no grupo venetoclax, e 29/144 doentes (20,1%) no grupo controlo.

Ocorreram eventos adversos que conduziram à morte em 64/283 doentes (22,6%) no grupo venetoclax, e em 29/144 doentes (20,1%) no grupo controlo.

Eventos adversos mais frequentes, em que se observaram diferenças entre grupos de tratamento entre o grupo venetoclax e o grupo controlo, foram, entre outros, trombocitopenia (45,9% vs 40,3%), neutropenia (42,0% vs 29,2%), neutropenia febril (41,7% vs 18,8%), anemia (27,6% vs 20,8%), leucopenia (20,5% vs 13,9%), distúrbios cardíacos (31,1% vs 25,7%), náuseas (43,8% vs 34,7%), diarreia (41,3% vs 33,3%), edemas periféricos (24,4% vs 18,1%), e astenia (15,5% vs 8,3%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: *eventos adversos mais frequentes*

MedDRA 21.0 SOC Preferred Term	Ven 400 mg QD+		
	Pbo + Aza (N = 144) n (%)	Aza (N = 283) n (%)	Total (N = 427) n (%)
Any AE	144 (100)	283 (100)	427 (100)
Blood and lymphatic system disorders	100 (69.4)	236 (83.4)	336 (78.7)
Thrombocytopenia	58 (40.3)	130 (45.9)	188 (44.0)
Neutropenia	42 (29.2)	119 (42.0)	161 (37.7)
Febrile neutropenia	27 (18.8)	118 (41.7)	145 (34.0)
Anaemia	30 (20.8)	78 (27.6)	108 (25.3)
Leukopenia	20 (13.9)	58 (20.5)	78 (18.3)
Cardiac disorders	37 (25.7)	88 (31.1)	125 (29.3)
Gastrointestinal disorders	112 (77.8)	241 (85.2)	353 (82.7)
Nausea	50 (34.7)	124 (43.8)	174 (40.7)
Constipation	56 (38.9)	121 (42.8)	177 (41.5)
Diarrhoea	48 (33.3)	117 (41.3)	165 (38.6)
Vomiting	33 (22.9)	84 (29.7)	117 (27.4)
General disorders and administration site conditions	95 (66.0)	195 (68.9)	290 (67.9)
Oedema peripheral	26 (18.1)	69 (24.4)	95 (22.2)
Pyrexia	32 (22.2)	66 (23.3)	98 (23.0)
Fatigue	24 (16.7)	59 (20.8)	83 (19.4)
Asthenia	12 (8.3)	44 (15.5)	56 (13.1)
Infections and infestations	97 (67.4)	239 (84.5)	336 (78.7)
Pneumonia	39 (27.1)	65 (23.0)	104 (24.4)
Injury, poisoning and procedural complications	42 (29.2)	83 (29.3)	125 (29.3)
Investigations	56 (38.9)	136 (48.1)	192 (45.0)
Metabolism and nutrition disorders	79 (54.9)	175 (61.8)	254 (59.5)
Hypokalaemia	41 (28.5)	81 (28.6)	122 (28.6)
Decreased appetite	25 (17.4)	72 (25.4)	97 (22.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	50 (34.7)	110 (38.9)	160 (37.5)
Nervous system disorders	39 (27.1)	107 (37.8)	146 (34.2)
Psychiatric disorders	37 (25.7)	71 (25.1)	108 (25.3)

Fonte: Extraído de referência 4

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### ***Sobrevivência global***

Na população ITT, na segunda análise interina, quando tinham ocorrido 270 eventos sobrevivência global (161 eventos [56,3%] no grupo venetoclax e 109 eventos [75,2%] no grupo controlo), o tempo mediano de sobrevivência global era de 14,7 meses (IC95% 11,9 a 18,7) no grupo venetoclax, e de 9,6 meses (IC95% 7,4 a 12,7) no grupo controlo, uma diferença de 5,1 meses (razão de riscos 0,66; IC95% 0,52 a 0,85;  $p < 0,001$ ), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,02).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de venetoclax em combinação com azacitidina em comparação com azacitidina em monoterapia em relação à sobrevivência global.

### ***Qualidade de vida***

A fadiga foi medida usando o PROMIS Cancer Fatigue SF 7a. Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento até ao ciclo 9 (diferença da média dos quadrados mínimos: -2,387; IC95% -5,43 a 0,65). A fadiga foi também medida usando o EORTC QLQ-C30. Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento até ao ciclo 9 (diferença da média dos quadrados mínimos: 4,870; IC95% -1,84 a 11,58).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de venetoclax em combinação com azacitidina em comparação com azacitidina em monoterapia em relação à qualidade de vida.

### ***Resposta completa ou resposta completa com recuperação hematológica incompleta***

Em relação à taxa de remissão completa ou taxa de remissão completa com recuperação hematológica incompleta avaliada pelo investigador, incluindo os primeiros 226 doentes aleatorizados com 6 meses de seguimento (1ª análise interina, 1 de Outubro de 2018), na população ITT, apresentaram CR + CRI 96/147 doentes (65,3%; IC95% 57,0 a 63,0) no grupo venetoclax, e 20/79 doentes (25,3%; IC95% 16,2 a 36,4) no grupo controlo ( $p < 0,001$ ).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de venetoclax em combinação com azacitidina em comparação com azacitidina em monoterapia em relação à resposta completa ou resposta completa com recuperação hematológica incompleta.

### ***Mortalidade relacionada com toxicidade***

Ocorreram eventos adversos que conduziram à morte em 64/283 doentes (22,6%) no grupo venetoclax, e em 29/144 doentes (20,1%) no grupo controlo.

### ***Eventos adversos de grau 3 ou 4***

Observaram-se eventos adversos graus 3 a 5 em 279/283 doentes (98,6%) no grupo venetoclax, e em 139/144 doentes (96,5%) no grupo controlo.

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Descontinuaram venetoclax/placebo por eventos adversos 69/283 doentes (24,4%) no grupo venetoclax, e 29/144 doentes (20,1%) no grupo controlo.

## **7. Qualidade da evidência submetida**

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a qualidade de vida, e como moderada para todas as medidas de resultado (Tabela 9).

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto 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).

Tabela 9 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência Global	Sim	Sim	Não claro <sup>α</sup>	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	moderada	1
Sobrevivência Livre de Progressão	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Taxa de Resposta completa	Sim	Sim	Não claro <sup>α</sup>	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	moderada	1
Resposta completa com recuperação hematológica incompleta	Sim	Sim	Não claro <sup>α</sup>	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	moderada	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não claro <sup>α</sup>	Não*	Sim	Não	Sim	Sim	NA	baixa	
Eventos adversos	Sim	Sim	Não claro <sup>α</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não claro <sup>α</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Não claro <sup>α</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Não claro <sup>α</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

\* Só existem dados fiáveis até ao ciclo 9

\*\* Análise precoce por benefício. Pode ter sobrestimado os resultados

α Ocultação difícil devido aos sintomas e alterações laboratoriais associadas a venetoclax

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de de venetoclax “*em combinação com um agente hipometilante para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de venetoclax em combinação com azacitidina numa única população (doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva), em que a intervenção era venetoclax em combinação com um agente hipometilante (azacitidina, decitabina), e os comparadores eram agentes hipometilantes em monoterapia (azacitidina, decitabina), e citarabina em baixa dose.

O TAIM realizou uma revisão sistemática da literatura que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tratamentos para a leucemia mieloide aguda, em doentes não previamente tratados que não são elegíveis para quimioterapia intensiva. A pesquisa foi realizada em outubro de 2020. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede). A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), e Clinical Trials.gov. A pesquisa incluiu 13 regimes de tratamento, dos quais 4 eram comparadores de interesse (venetoclax mais azacitidina, azacitidina, decitabina, e citarabina em baixa dose). A revisão sistemática identificou 10197 citações, tendo após revisão de títulos e abstracts e eliminação de duplicados permanecido 225 citações cujos artigos completos foram avaliados. Após avaliação, foram incluídos 21 citações e dois CSR, referentes a 9 estudos: um estudo comparando glasdegib mais citarabina de baixa dose com citarabina de baixa dose (BRIGHT AML 1003), um estudo comparando citarabina em baixa dose com clofarabina (AML 16), um estudo comparando decitabina com tratamento à escolha do investigador (citarabina em baixa dose ou tratamento de suporte) [Kantarjian 2012], um estudo comparando 5 dias de decitabina com 10 dias de decitabina (Short 2019), um estudo comparando gemtuzumab ozogamicina com melhores cuidados de suporte (AML-19), um estudo comparando azacitidina com regimes convencionais (melhores cuidados de suporte, citarabina em baixa dose, ou quimioterapia intensiva) [AZA-AML-001], um estudo comparando venetoclax mais citarabina em baixa dose com citarabina em baixa dose (VIALE-C), e um estudo comparando venetoclax mais azacitidina com azacitidina (VIALE-A).

Destes 9 estudos, 4 estudos permitiam as comparações de interesse (AZA-AML-001, AZA-001, Kantarjian 2012, e VIALE-A), e foram considerados relevantes para a presente avaliação. O estudo de Kantarjian 2012 comparava decitabina com tratamento à escolha do investigador (citarabina em baixa dose ou melhores cuidados de suporte). Como a maioria dos doentes no braço à escolha do investigador (88%) receberam citarabina em baixa dose, considera-se que este estudo é razoavelmente representativo de uma comparação de decitabina com citarabina em baixa dose.

A rede de evidência de sobrevivência global é apresentada na Figura 1. Como se pode observar, a rede permite comparar venetoclax mais azacitidina com: azacitidina (VIALE-A); com citarabina em baixa dose (VIALE-A — AZA-001/AZA-AML-001); e com decitabina (VIALE-A — AZA-001 / AZA-AML-001 — Kantarjian 2012).

Contudo, o estudo AZA-001 que foi usado para fazer a comparação entre azacitidina e citarabina em baixa dose não comparava azacitidina com citarabina de baixa dose, mas azacitidina com quimioterapia intensiva, melhores cuidados de suporte, e citarabina em baixa dose sendo que, dos 58 doentes alocados ao braço controlo, apenas 20 doentes (34,5%) estavam medicados com citarabina em baixa dose. Assim, o grupo controlo do estudo AZA-001 não corresponde a uma população que recebeu citarabina em baixa dose e não deveria por esse motivo ter sido incluído na rede de evidência. O estudo reporta a sobrevivência global nas subpopulações de interesse, mas o TAIM usou os resultados da população ITT. O mesmo problema se observa no estudo AZA-AML-001 em que a população que no grupo controlo recebeu citarabina em baixa dose corresponde a 159/247 doentes (64,4%), e não sendo reportada a sobrevivência global nas subpopulações de interesse. Excluindo os estudos AZA-001 e AZA-AML-001 a rede fica desconectada, não sendo possível comparar venetoclax mais azacitidina com citarabina em baixa dose ou com decitabina.

Assim, a melhor evidência disponível tem origem no estudo VIALE-A que compara de forma direta venetoclax mais azacitidina com azacitidina isoladamente.

O estudo VIALE-A (M15-656), foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de fase 3, que teve lugar em 134 centros de 27 países (Portugal participou com 4 doentes), que incluiu 433 doentes adultos com leucemia mieloide aguda não previamente tratada, não elegíveis para terapêutica de indução padrão, que foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem venetoclax por via oral numa dose alvo de 400 mg uma vez por dia (n= 286) ou placebo (n= 145), ambos

em combinação com azacitidina na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal, por via subcutânea ou endovenosa, nos dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias, e avaliou a sobrevivência global. O venetoclax e o placebo foram administrados com aumento progressivo da dose, iniciando com a dose de 100 mg no dia 1, para atingir a dose final diária de 400 mg no dia 3 do ciclo 1, mantendo a partir daí essa dose. O estudo incluiu três fases: fase de seleção (screening) com 21 dias de duração, fase de tratamento, e fase de seguimento. Os doentes continuaram a receber tratamento até à progressão da doença, aparecimento de toxicidade inaceitável, ou retirada de consentimento.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com leucemia mieloide aguda, não previamente tratada, não elegíveis para tratamento de indução padrão devido à idade (>75 anos) ou existência de comorbilidades. Estas incluíam história de insuficiência cardíaca congestiva com necessidade de tratamento ou com fração de ejeção inferior a 50% ou angina crónica estável, capacidade de difusão de monóxido de carbono pelo pulmão de 65% ou menos, volume expiratório forçado no primeiro segundo de 65% ou menos, ou um estágio funcional ECOG de 2 ou 3. Foram excluídos os doentes que tinham recebido previamente qualquer agente hipometilante, venetoclax, ou quimioterapia para síndrome mielodisplásico. Foram também excluídos os doentes com um risco citogenético favorável de acordo com as recomendações da NCCN.

A mediana de idade era 76 anos, eram de raça branca 75,6%, eram de raça asiática 23,0%, e eram da região geográfica Europa 40,6% sem desequilíbrios entre braços de tratamento. Apresentavam estado funcional ECOG 1 41,3% e ECOG 2 39,9%, risco citogenético elevado 35,5%, contagem de blastos na medula  $\geq 50\%$  49,9%, grau 4 CTC de neutropenia 50,7%, grau 3 CTC de anemia 32,5%, LMA de novo 75,2%, sendo a maioria das LMA secundárias pós síndrome mielodisplásico (67,3%). Estas características estavam em geral equilibradas entre grupos, mas os doentes do grupo venetoclax apresentavam maior proporção de doentes com grau 4 CTC de neutropenia (55,2% vs 41,7%), e menor proporção com grau 3 CTC de anemia (30,8% vs 35,9%). Não é provável que estes desequilíbrios tenham influenciado os resultados.

Na população ITT, na segunda análise interina, quando tinham ocorrido 270 eventos sobrevivência global (161 eventos [56,3%] no grupo venetoclax e 109 eventos [75,2%] no grupo controlo), o tempo mediano de sobrevivência global era de 14,7 meses (IC95% 11,9 a 18,7) no grupo venetoclax, e de 9,6 meses (IC95% 7,4 a 12,7) no grupo controlo, uma diferença de 5,1 meses (razão de riscos 0,66; IC95% 0,52 a 0,85;  $p < 0,001$ ), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,02). Nesta data, o estudo

prosseguiu após desocultação dos braços de tratamento. O facto de se tratar dos resultados de uma análise interina pode ter sobrestimado os resultados. Assim, foi demonstrado benefício adicional de venetoclax em combinação com azacitidina em comparação com azacitidina em monoterapia em relação à sobrevivência global.

O estudo também demonstrou benefício adicional de venetoclax em combinação com azacitidina em comparação com azacitidina em monoterapia em relação à resposta completa ou resposta completa com recuperação hematológica incompleta. Em relação à taxa de remissão completa ou taxa de remissão completa com recuperação hematológica incompleta avaliada pelo investigador, incluindo os primeiros 226 doentes aleatorizados com 6 meses de seguimento (1ª análise interina, 1 de outubro de 2018), apresentaram CR + CRi 65,3% (IC95% 57,0 a 63,0) no grupo venetoclax, e 25,3% (IC95% 16,2 a 36,4) no grupo controlo ( $p < 0,001$ ).

A evidência submetida apresenta limitações importantes. Não foram identificados estudos que permitam uma comparação direta ou indireta entre venetoclax em combinação com decitabina e os comparadores de interesse. Também não foram identificados estudos que permitam uma comparação direta ou indireta entre venetoclax em combinação com azacitidina e decitabina em monoterapia ou citarabina em baixa dose.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de de venetoclax “*em combinação com um agente hipometilante para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva*”.

Concluiu-se que existe indicação de que venetoclax em combinação com azacitidina apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a azacitidina em monoterapia.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

Um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, que teve lugar em 134 centros de 27 países (Portugal participou com 4 doentes), que incluiu 433 doentes adultos com leucemia mieloide aguda não previamente tratada, não elegíveis para terapêutica de indução padrão, que foram

aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem venetoclax por via oral numa dose alvo de 400 mg uma vez por dia (n= 286) ou placebo (n= 145), ambos em combinação com azacitidina na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal, por via subcutânea ou endovenosa, nos dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias, indicou que venetoclax em combinação com azacitidina está associado a melhor sobrevivência global. Na população ITT, na segunda análise interina, quando tinham ocorrido 270 eventos sobrevivência global (161 eventos [56,3%] no grupo venetoclax e 109 eventos [75,2%] no grupo controlo), o tempo mediano de sobrevivência global era de 14,7 meses (IC95% 11,9 a 18,7) no grupo venetoclax, e de 9,6 meses (IC95% 7,4 a 12,7) no grupo controlo, uma diferença de 5,1 meses (razão de riscos 0,66; IC95% 0,52 a 0,85;  $p < 0,001$ ), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,02).

A magnitude do efeito do tratamento pode estar sobrestimada por se tratar do resultado de uma análise interina, pelo que não nos é possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

## 10. Avaliação económica

Foi desenvolvida uma avaliação económica do medicamento venetoclax, em associação com o agente hipometilante azacitidina, comparativamente a azacitidina isolada, no tratamento de doentes adultos com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva.

De notar que a CE-CATS avaliou como comparadores a “citarabina em baixa dose”, “decitabina” e “azacitidina”. Concluiu existir apenas evidência para comparar a terapêutica venetoclax+azacitidina com azacitidina isolada. O comparador está de acordo com o tratamento recebido pelos doentes no braço comparador do ensaio clínico randomizado VAILE-A que suporta a evidência direta da eficácia e segurança de venetoclax. De acordo com o painel de peritos realizado no âmbito deste estudo, na prática clínica atual, 85% (valor médio) dos doentes é tratado com azacitidina.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada. O modelo conceptual considerou três estádios de saúde: sobrevivência Livre de eventos (EFS), sobrevivência após progressão (PPS) e “Morte”. Ao fim do primeiro ciclo, uma percentagem dos doentes atinge resposta “completa” ou “completa com recuperação hematológica incompleta” (CR+CRi). Assim, o estádio é dividido em subestádios de “Remissão” (CR+CRi) e “Não remissão”, a que correspondem diferentes custos e benefícios de saúde.

O modelo assume que todos os doentes no estágio (EFS) “sobrevivência livre de eventos” ao fim de 3 anos estão curados e sujeitos ao risco de mortalidade da população geral. O horizonte temporal do modelo corresponde ao tempo máximo de vida restante dos doentes (25 anos). De notar que, à entrada do modelo, a coorte tem 75 anos.

Os dados de entrada do modelo, no braço de intervenção relativamente à efetividade e segurança, baseiam-se no observado na população ITT do estudo VIALE-A (corte de dados de 4 de janeiro de 2020, mediana de seguimento de 20,5 meses). Dado o diferencial entre o período de follow-up dos ensaios clínicos e o horizonte temporal, os dados de OS e de EFS do VIALE-A foram extrapolados através de distribuições paramétricas separadas para a intervenção e o comparador (ausência de proporcionalidade de risco), selecionadas de acordo com os métodos habituais. Foram incluídos no modelo os eventos adversos (EA) de grau 3/4 com incidência superior a 5% em qualquer uma das alternativas terapêuticas consideradas, com base nos resultados da população de segurança do VIALE-A. Foram também utilizados dados do estudo VIALE-A, extrapolados, para o tempo em tratamento.

A qualidade de vida foi medida, em ciclos de tratamento alternados, através do questionário EQ-5D-5L nos ensaios VIALE-A e VIALE-C. Foi utilizado o algoritmo baseado nas preferências da população portuguesa para converter os resultados do EQ-5D-5L em valores de utilidades. Foi considerada a desutilidade por EA associados a cada opção terapêutica, com base em dados na literatura, assim como a desutilidade de transplante alogénico de células estaminais (TAloCE, tratamento subsequente).

Foram incluídos no modelo os seguintes custos diretos: i) Custos das terapêuticas de 1L ii) Custos das terapêuticas subsequentes (2L); iii) Custos com TAloCE; iv) Custos associados ao seguimento dos doentes em tratamento; v) Custos de EA; vi) Custos de fim de vida.

Foi realizado um painel de peritos para avaliar o número médio de ciclos de azacitidina; a percentagem de ciclos de tratamento com azacitidina realizada em internamento; o consumo de recursos de saúde em ambulatório no seguimento dos doentes, por estádios e subestádios; o consumo de recursos em ambulatório para tratamento de EA; o tratamento de 2L (proporção de doentes que recebe tratamento de 2L no braço azacitidina, regimes terapêuticos e duração dos tratamentos); e a percentagem de doentes submetidos a TAloCE, após resposta à terapêutica.

A CE-CATS considerou o estudo válido para a tomada de decisão. O medicamento não é custo-efetivo no contexto português, com um valor elevado no caso de referência, e que pode sê-lo ainda mais caso

os resultados clínicos, nomeadamente a cura, correspondam aos pressupostos menos favoráveis no longo prazo. Assim, a CE-CATS considerou que o medicamento apenas poderá ser financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de de venetoclax “*em combinação com um agente hipometilante para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada, que não são elegíveis para quimioterapia intensiva*”.

Concluiu-se que existe indicação de que venetoclax **em combinação com azacitidina** apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a azacitidina em monoterapia

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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

12.1 Relatório Farmacoterapêutico. Venetoclax. INFARMED IP. Versão final. 30/05/2022

12.2 ANALYSIS GROUP. Clinical efficacy and safety of treatments in naïve acute myeloid leukemia patients who are ineligible for intensive chemotherapy: a systematic literature review. 3 June 2022.

12.3 Study Report: indirect comparisons of venetoclax combinations and other treatments in treatment naïve patients with acute myeloid leukemia (AML) who are ineligible for induction chemotherapy. 3 June 2022

12.4 Clinical Study Report M15-656. A randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study of venetoclax in combination with azacitidine versus azacitidine in treatment naïve subjects with acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction therapy. 8 May 2020