MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GEMTUZUMAB OZOGAMICIN

INDICAŢIE: în asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA)

Data depunerii dosarului	**03.02.2021**
Număr dosar	**2952**

PUNCTAJ: 70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Gemtuzumab Ozogamicin

1.2. DC: Mylotarg 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC05

1.4. Data eliberării APP: 19.04.2018

1.5. Deținătorul APP: Pfizer Europe MA EEIG-Belgia

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	**Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă**
Concentraţia	5 mg
Calea de administrare	Administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	Mylotarg 5 mg – cutie cu 1 flac. din sticlă brună cu dop din cauciuc butilic şi sigiliu cu capac detaşabil x 5mg gemtuzumab ozogamicin (5 ani; după reconstituire se utilizează imediat)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Mylotarg 5 mg	**34.025,28 RON**
Prețul cu amănuntul pe unitate terapeutică Mylotarg 5 mg	34.025,28 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Mylotarg :

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului conform RCP**
MYLOTARG este indicat în asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu , CD33 pozitiv, de novo, netratată	Inducție Doza recomandată de MYLOTARG este de 3 mg/m2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg), administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Zilele 1, 4 și 7, în asociere cu DNR 60 mg/m2 /zi, administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute, în Ziua 1 până în Ziua 3 și AraC 200 mg/m2 /zi, administrată prin perfuzie continuă, în Ziua 1 până în Ziua 7. Dacă este necesară o a doua inducție, MYLOTARG nu trebuie administrat în timpul celei de-a doua	Între 1 și 3 cicluri de tratament

anterior,cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA)	terapii de inducție. Exclusiv DNR și AraC trebuie administrate în timpul celui de-al doilea ciclu de inducție, în următoarele doze recomandate: DNR 35 mg/m2 /zi în Zilele 1 și 2, iar AraC 1 g/m2 la interval de 12 ore, în Ziua 1 până în Ziua 3. Consolidare Pentru pacienții care prezintă remisie completă (RC) ca urmare a inducției, definită ca mai puțin de 5% blști într-o măduvă normocelulară și un număr absolut de neutrofile (NAN) de mai mult de 1,0 × 109 celule/l, cu un număr de trombocite de 100 × 109 /l sau mai mult în sângele periferic, în absența transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/m2 pentru 1 zi [primul ciclu] sau 2 zile [al doilea ciclu]) în asociere cu AraC administrată intravenos (1 g/m2 la interval de 12 ore, doza fiind administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Ziua 1 până în Ziua 4) și cu MYLOTARG administrat intravenos (3 mg/m2 per doză, administrare sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, până la o doză maximă de un flacon de 5 mg în Ziua 1).	

<u>Grupe speciale de pacienți</u>

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică definită prin bilirubinemie totală ≤ 2 × limita superioară a valorilor normale (LSN) și valori serice ale aspartat aminotransferazei (AST)/alanin aminotransferazei (ALT) ≤ 2,5 × LSN. Se amână administrarea MYLOTARG până la revenirea valorilor bilirubinemiei totale la ≤ 2 × LSN și a valorilor serice ale AST și ALT la ≤ 2,5 × LSN, evaluările fiind efectuate înainte de administrarea fiecărei doze .

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. MYLOTARG nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. MYLOTARG nu are clearance renal, iar farmacocinetica sa la pacienții cu insuficiență renală severă nu este cunoscută .

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) .

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MYLOTARG la pacienții cu vârsta sub 15 ani nu au fost încă stabilite.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

2.GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ

Leucemia mieloidă acută este o boală clonală a celulelor stem hematopoetice cu orientare mieloidă caracterizată prin proliferarea lor aberantă, cu oprirea diferenţierii şi a maturaţiei, fiind implicate mai ales seria granulomonocitară, dar în mare masură şi seriile eritrocitară şi megacariocitară.

Clasificarea LAM se face după următoarele criterii majore: morfologic, citochimic, imunologic,

1. Morfologic (franco-americano-britanică):

- se examinează cel puţin 500 de celule din MO pe frotiu de bună calitate, mieloblastii (citoplasma mai bogată cu diferite zone de afinitate tinctorială +/- prezenţa de granulaţii azurofile) trebuie să fie **>30%**

- se calculează numărul de blaşti pe frotiurile cercetatate, dacă sunt sub **50%** estimarea lor se face la întreaga populaţie medulară şi numai dacă numărul lor depăşeste **30%** se certifică diagnosticul

-*blaştii* sunt de 3 tipuri:

I. talie variabilă citoplasma bazofila fără granulaţii, nucleu cu cromatină fină, **1-2** nucleoli,

II. Apar cateva granulaţii azurofile şi corpi Auer

III.pana la **20** granulaţii azurofile de talie mare, aparat Golgi

Leucemia acută mieloblastică - M_1

- cu blaşti × de tip I şi II din totalul celulelor neeritroide
  × >3% sunt mieloperoxidazo pozitive, la care se adaugă corpi Auer
- promielocite <10% şi monocite <10%

Leucemia acuta mieloblastică cu maturaţie - M_2

- celule blastice tip I şi II, >30% din totalul celulelor neeritroide
- promielocite <20% şi monocite <20%

Leucemia acută promielocitara – **M_3**

- promielocite atipice >30% din cel neeritroide, cu nucleu mare ovalar nucleolat adesea reniform sau uşor lobulat cu citoplasma abundenta cu granulaţii mari azurofile si mănunchiuri de corpi Auer
- varianta hipogranulara in care nucleii sunt bilobaţi, iar granulatiile foarte fine

Leucemia acuta mielomonocitara - M_4

- ✓ blastii >30% din celulele neeritroide, din care 20% monoblasti şi promonocite
- ✓ in sangele periferic celule monocitare >5.000/mm^3
- ✓ 20% din celulele blastice din maduva trebuie sa aiba reacţia pentru esteraza pozitiva
- ✓ lizozim seric mult crescut de 3 ori
- ✓ varianta M_4 cu eozmofile 5-30% din celulele neeritroide formate din mielocite eozinofile PAS pozitive

- ✓ varianta M4 cu bazofile in care granulele se identifica cu toluidina sau fenotipare

Leucemia acuta monoblastica – M5

- ✓ cellule blastice >30% din celulele neeritroide din care 80% sunt compuse din monoblastic
- ✓ exista 2 subtipuri:
- ✓ M5a care 80% sunt monoblasti.
- ✓ M5b in care sub <80% sunt monoblasti si peste >20% sunt promonocite

Eritroleucemia acuta - M6

- ✓ eritroblasti >50% din celulele medulare
- ✓ blasti >30% din populaţia neeritroida tip I si II

Leucemia acuta megacarioblastica – M7

- promegacarioblasti >30% din celulele neeritroide, cu diametrul de 25µm, cu nucleu cu cromatina densa, nucleolat uneori dublu, cu citoplasma densa cu prelungiri citoplasmatice si cu trombocite aderente pe marginea citoplasmei

Leucemia acuta minim diferenţiata M0

- ✓ blasti agranulari nucleolati >30% din celulele neeritroide
- ✓ diagnosticul acestui tip de leucemie se poate defini cu ajutorul unor teste imunologice deoarece seamana cu limfoblastii

2. Citochimic:

Se utilizeaza reactivi cu sensibilitate pentru o anumita linie celulara:

a) reactia pentru mieloperoxidaxa:

- este esenţiala pentru diferentierea LAM de alte LA
- este suficient ca minin 3% din blasti sa fie MPOX pozitive pentru ca leucemia acuta sa fie LAM

b) reacţia pentru esteraze:

- celulele granulocitare si monocitare au molecule de esteraze ce se evidentiaza pe substraturi diferite ANAE (alfa naftif acetat), clor-E (cloracetat)

ANAE este „+” pentru LAM 4 si 5

clor-E este „+” LAM 1, 2 ,3 si „-” pentru LAM 4 si 5

Cu cele 3 reacţii se pot alcatui urmatoarele modele frecvente:

LA cu celule MPOX „+”:

a) CLOR-E + si ANAE - =LAM 1

b) CLOR-E + si ANAE - =LAM 2 sau 3

a) CLOR-E – si ANAE + =LAM 4

b) CLOR-E + si ANAE + posibil LAM 4

LA cu MPOX „-”:

a) CLOR-E + si ANAE - = LAM secundara cu deficit de MPOX

b) CLOR-E + si ANAE + = M_5 cu celule blastice intens ANAE++

c) CLOR-E – si ANAE - = posibil LAL M_0, M_7

Citochimia ultrastructurala:

Investigatia electronoptica consta in evidentierea de granule si organite celulare neidentificate la examenul cu microscopul optic:

- *mieloblastii* MPOX negativi la citochimia primara pot fi identificaţi prin prezenta unor granule mici peroxidazo-pozitive
- *monoblastii* sunt identificaţi prin prezenta de FAC
- *cel blastice bazofile* sunt identificate prin fixarea in mediu Graham-Karnofski care pune in evidenta granulele bazofile nedecelate la examenul optic
- *precursorii eritroizi* se intalnesc in LA - M_6, iar cei imaturi se confunda cu limfoblastii sau celule nediferentiate
- *megacarioblastii* leucemici au fost identificaţi prin prezenta peroxidazei plachetare perinucleare

3. Imunologic:

Determinarea anticorpilor monoclonali specifici unei linii celulare:

- linia mieloida: anti MPOX, CD13, CD33, CD11b/CD11c, CD15
- linia limfoida B: CD22, CD19, CD10
- linia limfoida T: CD3, CD5 si CD 7

3. LOCUL ȘI ROLUL MYLOTARG ÎN TRATAMENTUL LEUCEMIEI MIELOIDE ACUTE NETRATATĂ ANTERIOR

Gemtuzumab ozogamicin este un conjugat anticorp-medicament (CAM) compus dintr-un anticorp monoclonal direcționat împotriva CD33 (hP67.6, anticorp umanizat recombinant de tip imunoglobulină [Ig] G4, kappa produs de culturi celulare de mamifere în celule NS0) care este legat covalent de agentul citotoxic N-acetil gama calicheamicină.

Eficacitatea și siguranța MYLOTARG au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, care a comparat adăugarea MYLOTARG la un regim standard de chimioterapie de inducție cu daunorubicină și citarabină (DA), față de DA în monoterapie. Pacienții eligibili au avut vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani, și erau diagnosticați cu LMA de novo netratată anterior (studiul ALFA-0701). Pacienții cu leucemie promielocitară acută (LPA, LMA3) și pacienții cu LMA care provine din sindrom mielodisplazic (SMD) sau LMA secundară au fost excluși din studiu.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE). Criteriile finale secundare de evaluare au inclus RC și RCi, supraviețuirea fără recidivă (SFR), supraviețuirea globală (SG) și siguranța asocierii DA cu sau fără MYLOTARG.

În total, în acest studiu au fost randomizați 271 pacienți, 135 pacienți fiind randomizați pentru a li se administra tratamentul de inducție de 3+7 DA plus doze fracționate de MYLOTARG de 3 mg/m2 × 3 și 136 pacienți pentru 3+7 DA . A fost permis un al doilea ciclu de terapie de inducție cu DA, dar fără MYLOTARG, indiferent de brațul de randomizare. La pacienții din fiecare braț, cărora nu li s-a administrat al doilea ciclu de terapie de inducție și care nu au atins RC după inducție, s-a permis administrarea unui ciclu de salvare cuprinzând idarubicină, AraC și factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF).

Pacienților cu RC(remisie completă) sau Rci(remisie completă cu revenire incompletă a numărului trombocitelor) li s-a administrat tratament de consolidare cu 2 cicluri de tratament incluzând DNR și AraC, cu sau fără MYLOTARG, în conformitate cu randomizarea lor inițială. Pacienții care au prezentat remisie au fost de asemenea eligibili pentru transplant alogenic. A fost recomandat un interval de cel puțin 2 luni între ultima doză de MYLOTARG și transplant.

În general, vârsta mediană a pacienților a fost de 62 de ani (interval: 50 până la 70 de ani) și cei mai mulți pacienți (87,8%) aveau un status de performanță al Grupului Estic de Cooperare Oncologică (SP ECOG) de 0 până la 1 la momentul inițial. Caracteristicile de la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament, cu excepția sexului, deoarece a fost înrolat un număr mai mare de bărbați în brațul de tratament cu MYLOTARG (54,8%), comparativ cu brațul de tratament cu DA (44,1%). În general, 59,0% și, respectiv, 65,3% dintre pacienți au avut risc dovedit favorabil/intermediar pe baza clasificărilor de risc ale National Comprehensive Cancer Network (NCCN) și European LeukaemiaNet (ELN) 2010. Expresia CD33 la nivelul blaștilor LMA evaluată prin citometria de flux armonizată din rezultatele de laborator locale a fost stabilită în total la 194/271 (71,6%) pacienți. Un număr mic de pacienţi (13,7%) au avut o expresie scăzută a CD33 (la nivelul a mai puțin de 30% dintre blaști).

Studiul a atins criteriul principal de evaluare, acela de a demonstra că MYLOTARG, adăugat în doze fracționate (3 mg/m2 × 3) la chimioterapia standard de inducție la pacienții cu LMA de novo netratată anterior a dus la o îmbunătățire a SFE semnificativă statistic și clinic. SFE mediană a fost de 17,3 luni (IÎ 95%: 13,4 - 30,0) în brațul de tratament cu MYLOTARG, față de 9,5 luni (IÎ 95%: 8,1 - 12,0) în brațul de tratament cu DA; rata de risc (RR) 0,562 (IÎ 95%: 0,415 - 0,762); valoarea p bilaterală=0,0002 prin testul log-rank. Datele de eficacitate din studiul ALFA-0701 sunt rezumate în Tabelul 8, iar diagrama Kaplan-Meier pentru SFE este prezentată în Figura 1.

Tabelul 1. Rezultate de eficacitate din studiul ALFA-0701 (grupa de pacienți cu intenție de tratament modificată)

	MYLOTARG + daunorubicină + citarabină	daunorubicină + citarabină
Supraviețuire fără evenimente (stabilită de către investigator)	**N=135**	**N=136**
Număr de evenimente, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
SFE mediană în luni [IÎ 95%][a]	17,3 [13,4 - 30,0]	9,5 [8,1 - 12,0]
Probabilitatea de SFE la 2 ani [IÎ 95%][b]	42,1 [32,9 - 51,0]	18,2 [11,1 - 26,7]
Probabilitatea de SFE la 3 ani [IÎ 95%][b]	39,8 [30,2 - 49,3]	13,6 [5,8 - 24,8]
Rata de risc [IÎ 95%][c]	0,562 [0,415 - 0,762]	
Valoarea p[d]	0,0002	
Supraviețuire fără recidivă (stabilită de către investigator)	**N=110**	**N=100**
Număr de evenimente, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
SFR mediană în luni [IÎ 95%][a]	28,0 [16,3 - NE]	11,4 [10,0 - 14,4]
Rata de risc [IÎ 95%][c]	0,526 [0,362 - 0,764]	
Valoarea p[d]	0,0006	
Supraviețuirea generală	**N=135**	**N=136**
Număr de decese, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
SG mediană în luni [IÎ 95%][a]	27,5 [21,4 - 45,6]	21,8 [15,5 - 27,4]
Rata de risc [IÎ 95%][c]	0,807 [0,596 - 1,093]	
Valoarea p[d]	0,1646	
Rata de răspuns (stabilită de către investigator)	**N=135**	**N=136**
Răspunsul general % [IÎ 95%][e]	81,5 [73,89 - 87,64]	73,5 [65,28 - 80,72]
RC	70,4	69,9
RCi	11,1	3,7
Diferența de risc [IÎ 95%][f] Valoarea p[g]	7,95 [-3,79 - 19,85] 0,1457	

Pe baza definiției primare a SFE: datele evenimentelor (eșecul inducției, recidivă sau deces) stabilite prin evaluarea investigatorului.

Populația ITm a inclus toți pacienții care au fost randomizați, cu excepția cazului de retragere a consimțământului înainte de începerea tratamentului și au fost analizați în conformitate cu brațul de randomizare inițial.

Abrevieri: RC=remisie completă; RCi=remisie completă cu revenire incompletă a numărului trombocitelor; IÎ=interval de încredere; SFE=supraviețuire fără evenimente; ITm=intenție de tratament modificată; n=număr; N=număr; NE= neestimabil; SG=supraviețuire globală; SFR=supraviețuire fără recidivă.

a. Mediană estimată prin metoda Kaplan-Meier; IÎ bazat pe metoda Brookmeyer-Crowley cu transformare log-log.

b. Estimată din curba Kaplan-Meier. Probabilitatea (%) calculată prin metoda produs-limită; IÎ calculat din transformarea log-log a probabilității de supraviețuire utilizând o aproximare normală și formula Greenwood.

c. Pe baza modelului riscurilor proporționale Cox față de daunorubicină + citarabină.

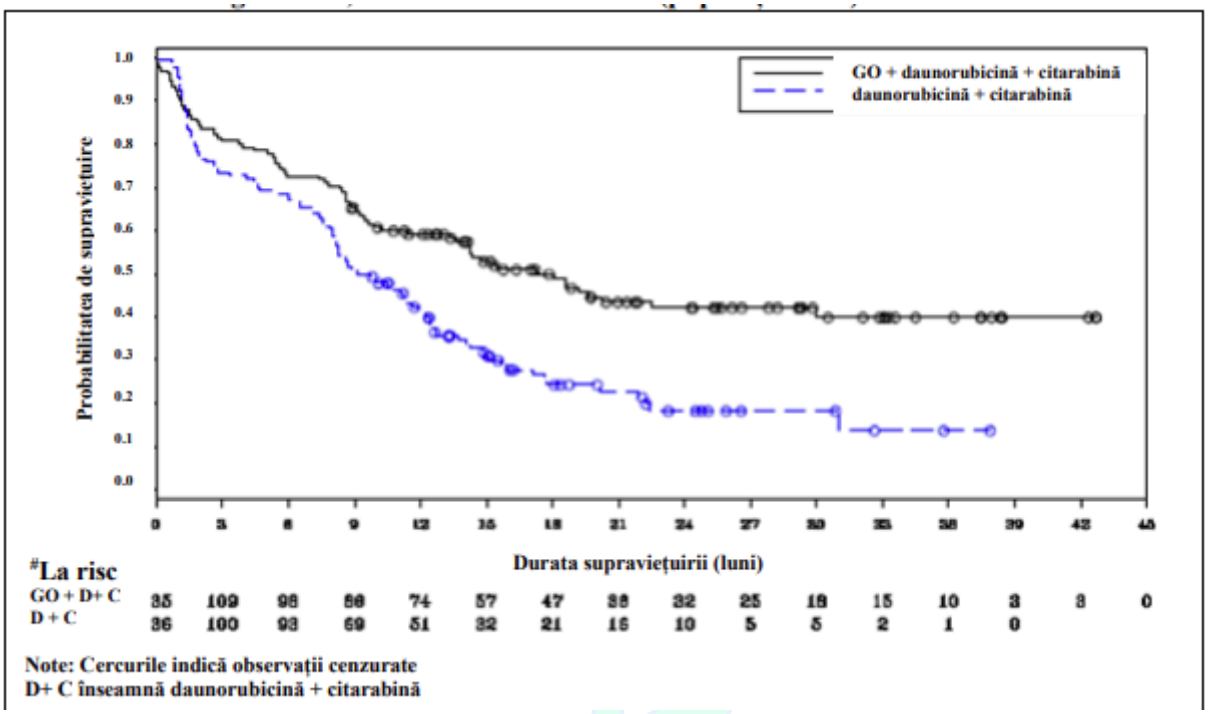
d. Valoarea p bilaterală din testul log-rank.

e. Răspuns definit ca RC+RCi.

f. Diferența de răspuns global; IÎ pe baza metodei Santner și Snell.

g. Pe baza testului exact al lui Fisher.

Figura 1. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără evenimente, prin evaluarea investigatorului, din studiul ALFA-0701 (populația ITm)



Abrevieri: C=citarabină; D=daunorubicină; GO=gemtuzumab ozogamicin; ITm=intenție de tratament modificată.

Utilizarea în LAM cu citogenetică cu risc advers

În analizele pe subgrup din studiul ALFA-0701, adăugarea MYLOTARG la chimioterapia asociată standard nu a îmbunătățit SFE în subgrupul de pacienți care aveau citogenetică cu risc advers (RR 1,11; IÎ 95%: 0,63 - 1,95). SFE și SG analizate prin clasificarea riscului citogenetic și prin clasificarea riscului citogenetic/molecular sunt prezentate mai jos, în Tabelul 2 și Tabelul 3.

Tabelul 2. Supraviețuirea fără evenimente, prin evaluarea investigatorului, pe baza clasificărilor de risc LMA din studiul ALFA-0701 (populația ITm)

	MYLOTARG + daunorubicină + citarabină	daunorubicină + citarabină
ELN (favorabil/intermediar), N	**86**	**91**
Număr de evenimente, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
SFE mediană în luni [IÎ 95%][a]	22.5 [15,5 - NE]	12,2 [8,5 - 14,3]
Rata de risc [IÎ 95%][b]	0,485 [0,325 - 0,724]	
Valoarea p[c]	0,0003	
ELN (nefavorabil/advers), N	**37**	**36**
Număr de evenimente, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
SFE mediană în luni [IÎ 95%][a]	7,4 [3,7 - 14,3]	4,0 [1,7 - 8,6]
Rata de risc [IÎ 95%][b]	0,720 [0,430 - 1,205]	
Valoarea p[c]	0,2091	
Citogenetică (favorabilă/intermediară), N	**94**	**95**
Număr de evenimente, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
SFE mediană în luni [IÎ 95%][a]	22,5 [15,5 - NE]	11,6 [8,3 - 13,7]
Rata de risc [IÎ 95%][b]	0,460 [0,313 - 0,676]	
Valoarea p[c]	< 0,0001	
Citogenetică (nefavorabilă), N	**27**	**30**
Număr de evenimente, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
SFE mediană în luni [IÎ 95%][a]	4,5 [1,1 - 7,4]	2,8 [1,6 - 8,7]
Rata de risc [IÎ 95%][b]	1,111 [0,633 - 1,949]	
Valoarea p[c]	0,7151	

Studiul ALFA-0701 nu a fost conceput pentru a evalua prospectiv beneficiul MYLOTARG în subgrupuri; analizele sunt prezentate numai în scopuri descriptive.

Pe baza definiției primare a SFE: datele evenimentelor (eșecul inducției, recidivă sau deces) stabilite prin evaluarea investigatorului.

Populația ITm a inclus toți pacienții care au fost randomizați, cu excepția cazului de retragere a consimțământului înainte de începerea tratamentului și au fost analizați în conformitate cu brațul de randomizare inițial. Abrevieri: LMA=leucemie mieloidă acută; IÎ=interval de încredere; SFE=supraviețuire fără evenimente; ELN=European LeukaemiaNet; ITm=intenție de tratament modificată; n=număr; N=număr; NE= neestimabil.

a. Mediană estimată prin metoda Kaplan-Meier; IÎ bazat pe metoda Brookmeyer-Crowley cu transformare log-log.

b. Pe baza modelului riscurilor proporționale Cox față de daunorubicină + citarabină.

c. Valoarea p bilaterală din testul log-rank.

Tabelul 3. Supraviețuirea generală pe baza clasificărilor de risc LMA din studiul ALFA0701 (populația ITm)

	MYLOTARG + daunorubicină + citarabină	daunorubicină + citarabină
Citogenetică (favorabilă/intermediară), N	**94**	**95**
Număr de decese, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
SG mediană în luni [IÎ 95%][a]	38,6 [24,4 - NE]	26,0 [18,9 - 39,7]
Rata de risc [IÎ 95%][b]	0,747 [0,511 - 1,091]	
Valoarea p[c]	0,1288	
Citogenetică (nefavorabilă), N	**27**	**30**
Număr de decese, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
SG mediană în luni [IÎ 95%][a]	12,0 [4,2 - 14,2]	13,5 [9,4 - 27,3]
Rata de risc [IÎ 95%][b]	1,553 [0,878 - 2,748]	
Valoarea p[c]	0,1267	
ELN (favorabil/intermediar), N	**86**	**91**
Număr de decese, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
SG mediană în luni [IÎ 95%][a]	45,6 [25,5 - NE]	26,9 [19,3 - 46,5]
Rata de risc [IÎ 95%][b]	0,730 [0,489 - 1,089]	
Valoarea p[c]	0,1216	
ELN (nefavorabil/advers), N	**37**	**36**
Număr de decese, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
SG mediană în luni [IÎ 95%][a]	13,2 [7,0 - 18,5]	13,5 [10,8 - 19,8]
Rata de risc [IÎ 95%][b]	1,124 [0,677 - 1,867]	
Valoarea p[c]	0,6487	

Studiul ALFA-0701 nu a fost conceput pentru a evalua prospectiv beneficiul MYLOTARG în subgrupuri; analizele sunt prezentate numai în scopuri descriptive.

Populația ITm a inclus toți pacienții care au fost randomizați, cu excepția cazului de retragere a consimțământului înainte de începerea tratamentului și au fost analizați în conformitate cu brațul de randomizare inițial. Abrevieri: LMA=leucemie mieloidă acută; IÎ=interval de încredere; ELN=European LeukaemiaNet; ITm=intenție de tratament modificată; n=număr; N=număr; NE= neestimabil; SG=supraviețuirea generală

d. Mediană estimată prin metoda Kaplan-Meier; IÎ bazat pe metoda Brookmeyer-Crowley cu transformare log-log.

e. Pe baza modelului riscurilor proporționale Cox față de daunorubicină + citarabină.

f. Valoarea p bilaterală din testul log-rank.

Copii și adolescenți

LMA netratată anterior

Într-un studiu randomizat (COG AAML0531) care a evaluat chimioterapia standard singură sau în asociere cu MYLOTARG la 1063 de copii și adolescenți nou diagnosticați cu LMA (93,7% din pacienți cu vârsta < 18 ani) și adulți

tineri (6,3% din pacienți); vârsta medie a fost de 8,9 ani (interval: 0–29 ani), pacienții cu LMA de novo au fost repartizați aleatoriu pentru a li se administra fie chimioterapie standard 5 cicluri, fie aceeași chimioterapie cu 2 doze de MYLOTARG (3 mg/m2 per doză) administrate o dată în ciclul de inducție 1 și o dată în ciclul de intensificare 2. Studiul a arătat că adăugarea MYLOTARG la chimioterapia intensivă a îmbunătățit SFE (3 ani: 50,6% față de 44,0%; RR 0,838; IÎ 95%: 0,706 - 0,995; p=0,0431) în LMA de novo datorită unui risc redus de recidivă, cu o tendință către o SG mai îndelungată în brațul de tratament cu MYLOTARG, care nu a fost semnificativă statistic (3 ani: 72,4% față de 67,6%; RR 0,904; IÎ 95%: 0,721 - 1,133; p=0,3799).

Totuși, s-a constatat și faptul că toxicitatea crescută (mortalitate toxică post-remisie) a fost observată la pacienții cu LMA cu risc scăzut, aceasta fiind atribuită neutropeniei prelungite care a avut loc după administrarea gemtuzumab ozogamicin în timpul ciclului de intensificare 2 . În total, 29 (5,5%) de pacienți din brațul de tratament cu MYLOTARG și 15 (2,8%) pacienți din brațul de tratament cu comparatorul au decedat în timpul remisiei. Ca urmare, nu a fost stabilită doza optimă de gemtuzumab ozogamicin pentru copii și adolescenți.

LMA recidivată sau refractară

A fost desfășurată o revizuire sistematică a literaturii privind studiile, pentru a evalua MYLOTARG la pacienții copii și adolescenți cu LMA recidivată sau refractară, ce a inclus 454 de pacienți cărora li s-a administrat MYLOTARG fie în monoterapie (doze unice sau fracționate), fie în asociere, din 16 lucrări publicate și studiul pentru acces extins din SUA . Dimensiunea medie de studiu a fost de 15 pacienți, cu un interval între 5 – 105 pacienți. Intervalele globale minime și maxime de vârste au fost cuprinse între 0 ani și 22,3 ani, cu o mediană a vârstei de 8,7 ani în momentul tratamentului.

Majoritatea studiilor au avut loc în contextul tratamentului de ultimă instanță (70,6%). MYLOTARG a fost administrat ca monoterapie în procent de 47,1%, ca parte dintr-un tratament în asociere în procent de 23,5% și în ambele contexte în procent de 29,4% din studii. Doza totală de MYLOTARG a fost cuprinsă între 1,8 mg/m2 și 9 mg/m2 . Când MYLOTARG a fost administrat în asociere, a fost utilizată o schemă terapeutică pe bază de citarabină în 8 din cele 9 studii. În 23,5% din studii, cei mai mulți dintre pacienți au primit doze fracționate de MYLOTARG (3 mg/m2 în Zilele 1, 4, 7), iar în 35,3% din studii au fost administrate doze mai mari de 3 mg/m2 . MYLOTARG a fost administrat ca tratament de inducție în majoritatea studiilor (82,4%).

Cu MYLOTARG ca monoterapie, rata de răspuns (RC/RCi/RCh; media ponderată pentru toate studiile) a fost 33,3% cu dozarea fracționată (1 studiu) și 24,3% cu dozarea nefracționată (9 studii). În contextul în asociere, rata de răspuns a fost 49,0% cu MYLOTARG nefracționat (3 studii) și 38,8% cu MYLOTARG fracționat (2 studii).

Informațiile referitoare la siguranță privind mielosupresia, infecțiile, BVO generală și BVO după TCSH și deces, evenimente adverse cunoscute ale MYLOTARG , au fost obținute din literatură.

Printre limitările acestei analize se numără dimensiunea redusă a unor studii, eterogenitatea studiilor și lipsa datelor de control din acest context.

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European şi al Consiliului, la data de 18 octombrie 2000, Comisia Europeană a acordat medicamentului Gemtuzumab ozogamicin statutul de medicament orfan pentru indicația: *" În asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA)",* înregistrat în Registrul Comunitar al medicamentelor orfane, conform deciziei nr. EU /3/00/005, deținut de Pfizer Limited, Marea Britanie.

Conform deciziei Comisiei Europene, în martie 2013 sponsorizarea a fost transferată către Pfizer Limited, Regatul Unit.

Transferul către Pfizer Europe MA EEIG, Belgia, a fost realizat în baza deciziei Comisiei Europene în iulie 2018.

La momentul acordării statutului de orfan, leucemia mieloidă acută afecta nu mai mult de 0,66 din 10 000 de locuitori din statele membre ale Uniunii Europene a căror populaţie cumulată număra 375.500.000 de locuitori (Eurostat 2000). Acest număr era sub plafonul de 5 pacienţi la 10 000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

Gemtuzumab ozogamicin este un conjugat anticorp-medicament (CAM) compus dintr-un anticorp monoclonal direcționat împotriva CD33 (hP67.6, anticorp umanizat recombinant de tip imunoglobulină [Ig] G4, kappa produs de culturi celulare de mamifere în celule NS0) care este legat covalent de agentul citotoxic N-acetil gama calicheamicină.

În acord cu reglementarea EC No. 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenţiei Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 13 septembrie 2000 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru gemtuzumab ozogamicin.

Statutul de orfan a fost acordat ca urmare a îndeplinirii următoarelor criterii:

- severitatea bolii;
- existența metodelor alternative de diagnostic, prevenție sau tratament;
- statut de boală rară sau investiția companiei este considerată a fi mult prea costisitoare.

Beneficiile Mylotarg au fost demonstrate într-un studiu efectuat la 271 de pacienți cu leucemie mieloidă acută a arătat că adăugarea de Mylotarg la daunorubicină și citarabină prelungește supraviețuirea pacienților cu până la 8 luni înainte de recidivarea cancerului.

La pacienții cărora li s-a administrat Mylotarg în asociere cu daunorubicină și citarabină, au durat în medie 17,3 luni până când tratamentul a eșuat, boala a revenit sau pacientul a murit, comparativ cu 9,5 luni la pacienții cărora li s-a administrat o combinație doar de daunorubicină și citarabină.

Agenția Europeană pentru Medicamente a decis că beneficiile Mylotarg sunt mai mari decât riscurile sale și a primit autorizație de introducere pe piață pe întreg teritoriul UE la data de 19 aprilie 2018.

Evaluări HTA internaționale

Raportul de evaluare **HAS**

Medicamentul cu DCI Gemtuzumab Ozogamicin și DC Mylotarg 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluat de către Comisia pentru Tranparență pentru indicația: ,, *MYLOTARG este indicat în asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA),,*. Raportul tehnic a fost publicat pe site-ul autorității franceze de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale și cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului gemtuzumab ozogamicin acordat în data de 22 iulie 2020. Beneficiul terapeutic aferent tratamentului cu gemtuzumab ozogamicin rezultat în urma evaluării a fost considerat a fi important doar la pacienții cu vârsta de 15 ani și peste, cu LMA cu CD33 de novo, netratată anterior, cu stare generală bună (ECOG 0 sau 1), cu excepția LMA cu mutație în gena FLT3 eligibilă pentru tratamentul cu midostaurină și a leucemiei promielocitare acute.

Raportul de evaluare **NICE**

Raportul NICE, TA 545, publicat în data de 14 noiembrie 2018 – concluzie: comisia a decis că Gemtuzumab ozogamicin, în asociere cu daunorubicină și citarabină, este recomandată ca opțiune pentru leucemia mieloidă acută (LMA), cu CD33-pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute, la persoanele cu vârsta de 15 ani și peste, numai dacă:

- acestea încep terapia de inducție atunci când testul citogenetic confirmă că boala are o citogenetică favorabilă, intermediară sau necunoscută (deoarece testul nu a reușit) sau când rezultatele testului citogenetic nu sunt încă disponibile și
- acestea încep terapia de consolidare atunci când testul lor citogenetic confirmă că boala are o citogenetică favorabilă, intermediară sau necunoscută (deoarece testul nu a reușit) și
- compania furnizează gemtuzumab ozogamicin conform aranjamentului comercial

Raport de evaluare SMC

Raport de evaluare SMC a acceptat gemtuzumab ozogamicin pentru utilizare restricționată, atunci când este utilizat împreună cu două medicamente pentru chimioterapie (daunorubicină și citarabină), pentru tratamentul pacienților (cu vârsta de 15 ani și peste) cu un diagnostic nou de LMA care are CD33 pozitiv, care nu au primit alt tratament. Această acceptare este limitată pentru cazurile în care testele citogenetice arată că pacientul are caracteristici favorabile sau intermediare sau rezultatele testelor citogenetice nu sunt încă disponibile.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a declarat pe propria răspundere că Gemtuzumab Ozogamicin este rambursat în **10** state membre ale Uniunii Europene: Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Franța, Germania, Grecia, Italia, Letonia și Marea Britanie.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acţiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: *a) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;* *b) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;* *c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanţă în România pentru medicamentul evaluat pentru indicaţia depusă;* *d) avizul de donaţie eliberat de ANMDMR şi dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicaţia depusă, pentru o proporţie de minimum 50% din populaţia eligibilă pentru tratament, conform RCP.*	0
TOTAL PUNCTAJ	**70**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Gemtuzumab ozogamicin și DC Mylotarg întrunește punctajul de **includere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI** Gemtuzumab Ozogamicin pentru indicația: *" În asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA)".*

Raport finalizat la data de: 07.09.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu