

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

YESCARTA (AXICABTAGENE CILOLEUCEL)

Tratamento de tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de grandes células B primário do mediastino (LGCBPM), recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, e não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea.

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

16/02/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 11/02/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Axicabtagene ciloleucel

Nome do medicamento: Yescarta

Apresentação(ões):

1 saco de dispersão para perfusão doseado a 0.4 - 2 x10e8 células, com o n.º de Registo 5757950

Titular da AIM: Kite Pharma EU B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de grandes células B primário do mediastino (LGCBPM), recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, e não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com LDGCB e LGCBPM, recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

Face ao comparador quimioterapia à escolha do investigador e para a população não elegível para transplantação autóloga de medula óssea, o medicamento apresenta vantagem terapêutica acrescentada não quantificável.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: no tratamento de LDGCB e LGCBPM recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, apenas se encontra

financiada a utilização de axicabtagene ciloleucel em doentes não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os Linfomas Não Hodgkin são um grupo de neoplasias por proliferação de linfócitos de diversas ontogénias e em diferentes estádios de evolução. Quanto à célula de origem este grupo de neoplasias é classificado em neoplasias de células B, neoplasias de células T e casos mais raros de tumores com origem em células NK ou células dendríticas. Historicamente os linfomas são também divididos de acordo com a sua cinética em doenças agressivas e doenças indolentes. Os Linfomas difusos de Grandes células B (LDGCB), correspondem ao grupo mais numeroso de linfomas agressivos, correspondendo a aproximadamente 30 a 40% dos novos casos de linfoma. No ano de 2010 foram diagnosticados 1812 novos casos de linfoma, a que corresponderão aproximadamente 630 casos de linfomas difusos de grandes células.

A incidência de linfomas aumenta com a idade, sendo a idade média de diagnóstico entre os 65 e os 70 anos. Ao longo dos últimos anos a incidência tem vindo a aumentar.

Os Linfomas Não Hodgkin Primitivos do Mediastino são uma variante de LNH B difuso de grandes células, reconhecidos desde o final dos anos 80, e atualmente autonomizados na classificação de linfomas da OMS, contabilizados em Portugal em 2013 como 0,4% dos linfomas.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Os LDGCB são tratados em primeira linha com um regime de quimioterapia contendo uma antraciclina, em associação com um anticorpo anti-células B do tipo rituximab. Esta abordagem permite obter uma resposta em mais de 80% dos doentes. Os casos refratários e em recaída são tratados com quimioterapia salvage, a que se segue quimioterapia intensiva com autoTMO, nos doentes com capacidade física e com resposta adequada. Este conjunto de tratamentos permite curar entre 40 a 50% dos doentes. Nos casos em que a doença é refratária a quimioterapia, em que não se obtém uma resposta que permita realizar autoTMO, ou nos casos em que existe uma recaída precoce após autoTMO a doença vai progredindo de forma cada vez mais rápida, sendo as hipóteses de tratamento eficaz muito reduzidas. Em alguns casos é possível realizar tratamento de resgate com transplante alogénico, mas a possibilidade de encontrar uma janela terapêutica eficaz é muito reduzida. Os doentes verdadeiramente refratários têm um curso de doença com muita morbilidade, muita dependência hospitalar e sofrimento significativo.

O axicabtagene ciloleucel é um medicamento composto por células T autólogas, expandidas in vitro, e modificadas geneticamente com um vetor viral para expressarem um recetor de células B dirigido para o CD19, ligado a uma sub-unidade zeta do CD3, e com uma porção intracitoplástica co-estimuladora de CD28. Sumariamente o processo de geração do medicamento inicia-se com uma leucaferese ao doente, para colher linfócitos, a que se segue um processo de seleção e expansão de linfócitos T associado a um passo de transfecção de um vetor com um lentivírus, que promove a síntese de um recetor quimérico que conferirá especificidade às células T para CD19 (antigénio pan B).

O modo de ação do medicamento é pela atividade citotóxica dos linfócitos T quiméricos contra alvos que expressem CD19, pela libertação de enzimas tóxicas e morte celular por ação das mesmas.

As opções terapêuticas disponíveis para os Linfomas Não Hodgkin agressivos refratários ou em recaída após duas ou mais linhas terapêuticas são limitadas. O gold standard é tentar atingir uma remissão completa com quimioterapia alternativa para poder realizar um procedimento com quimioterapia intensiva e transplante autólogo.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

População	Intervenção	Comparador
Doentes com linfoma difuso de grandes células B em recidiva ou refratários após 2 ou mais linhas de quimioterapia prévia e não elegíveis para ATMO	axicabtagene ciloleucel	Quimioterapia à escolha do investigador
Doentes com linfoma difuso de grandes células B em recidiva ou refratários após 2 ou mais linhas de quimioterapia prévia elegíveis para ATMO	axicabtagene ciloleucel	Quimioterapia à escolha do investigador seguida de ATMO

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

Sobrevivência global	crítico
Sobrevivência livre de progressão	importante
Taxa de resposta completa	importante
Qualidade de vida	crítico
Eventos adversos	importante
Eventos adversos grau 3 e 4	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Descrição dos estudos incluídos na comparação indireta

Estudo ZUMA-1

O estudo ZUMA-12 foi um estudo de fase 1-2, de braço único, aberto, que incluiu 119 doentes adultos, dos quais 108 (90,8%) receberam axicabtagene ciloleucel, com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) refratário, ou recidivante após transplantação autóloga de medula óssea, e avaliou o efeito de axicabtagene ciloleucel na taxa de resposta global objetiva. Foram também incluídos doentes com DLBCL por transformação de linfoma folicular, e doentes com linfoma de células B mediastínico primário.

Os doentes tinham de ter recebido previamente pelo menos uma linha de quimioterapia, incluindo um anticorpo monoclonal anti-CD20 e uma antraciclina, apresentarem um estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group de 0 ou 1, uma contagem absoluta de neutrófilos de pelo menos 1000 por microlitro, uma contagem de plaquetas de pelo menos 75.000 por microlitro, e uma adequada função de órgão.

O estudo teve como endpoint primário a taxa de resposta objetiva (definida como a proporção de doentes atingindo uma resposta completa ou parcial) avaliada pelos investigadores. Os endpoints secundários incluíram a resposta global avaliada por comissão de revisão independente (definida como o tempo desde a primeira resposta objetiva, até à progressão da doença ou morte de qualquer causa), a sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo desde a infusão até à data da progressão da doença ou morte de qualquer causa), sobrevivência global (definida como o tempo desde a infusão até à morte de qualquer causa), incidência de eventos adversos, concentrações de CAR T cells anti-CD19 no sangue, anticorpos anti-axicabtagene ciloleucel, e concentrações de citocinas no sangue.

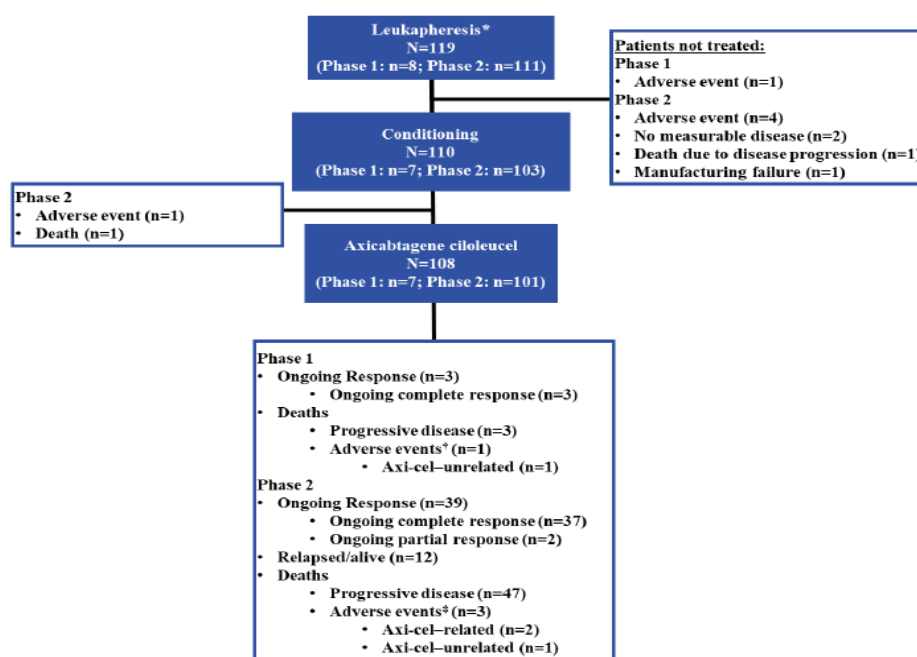
Os doentes elegíveis foram submetidos a leucaferese para obter células mononucleares do sangue periférico para produção de CAR T-cells. Após manufatura das células T, os doentes receberam quimioterapia de condicionamento consistindo de fludarabina (30 miligramas por metro quadrado de superfície corporal, por dia) e ciclofosfamida (500 miligramas por metro quadrado) nos dias -5, -4, -3, antes de receber a infusão de

axicabtagene ciloleucel no dia 0 (foi administrada uma infusão de axicabtagene ciloleucel na dose de 2×10^6 CAR T-cells por quilograma de peso corporal [alvo]). Por protocolo, não era permitida quimioterapia de bridging entre a leucaferese e a quimioterapia de condicionamento.

Foi feita monitorização laboratorial nos dias -5, -4, -3, e dia 0, nos primeiros 7 dias após a infusão, na semana 2, no mês 1, no mês 2, no mês 3, e depois cada 3 meses até aos 24 meses. A resposta ao tratamento foi avaliada pelo investigador pelo positron emission tomography (PET) imaging, de acordo com o International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma, no mês 1, cada 3 meses entre o mês 3 e o mês 24, e de acordo com a prática habitual daí em diante.

Entre 19 de Maio de 2015 e a data de cutoff (15 de Setembro de 2016) foram incluídos 119 doentes, dos quais 108 (90,8%) receberam a infusão. À data do cutoff 101/119 doentes (84,9%) eram avaliáveis para progressão. O fluxo de doentes está representado na Figura 1. O tempo mediano desde a infusão até à data de cutoff foi de 27,1 meses (IQR 25,7 a 28,8).

Figura 1: Fluxo de doentes



Apenas foram incluídos doentes com um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Os doentes apresentaram uma mediana de 58 anos (51-64), tendo 24 doentes (24%) 65 ou mais anos. O estadio da doença à entrada foi classificado do seguinte modo: estadio I ou II: 15%; estadio III ou IV: 85%.

Tinham recebido previamente uma linha terapêutica 3 doentes (3%), duas linhas terapêuticas 28 doentes (28%), três ou mais linhas terapêuticas 70 doentes (69%). Vinte e um doentes (21%) tinham recebido previamente um transplante autólogo de medula e tinham recidivado, e 77 doentes (76%) apresentavam-se refratários a uma segunda linha ou posteriores de tratamento.

Nos 101 doentes da população de eficácia (101/119; 84,9%), a resposta objetiva foi de 83%. Observou-se uma resposta completa em 58% dos doentes, e uma resposta parcial em 25% dos doentes. Na população ITT que era avaliável para progressão (n= 111), observou-se uma resposta objetiva em 84/111 doentes (76%), dos quais 59/111 doentes (53%) foram respostas completas, e 25/111 doentes (23%) foram respostas parciais. Estes dados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resposta objetiva após infusão de axicabtagene ciloleucel na população ITT

Response*	ITT (N=111)
ORR (CR/PR)	84 (76)
CR	59 (53)
PR	25 (23)
Ongoing Response	39 (35)
Ongoing CR	37 (33)
Ongoing PR	2 (2)

Data are number (%), unless otherwise indicated.

*Response was assessed using the International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma¹ at month 1, every three months from month 3 to month 24, and as clinically indicated and/or per the institution's standard of care after two years.

CR=complete response. ORR=objective response rate.

PR=partial response.

Fonte: Extraído da referência 1

A resposta objetiva avaliada por comissão independente foi inferior à observada pelo investigador (83% e 74%, respetivamente). Estes dados podem ser observados na Tabela 2.

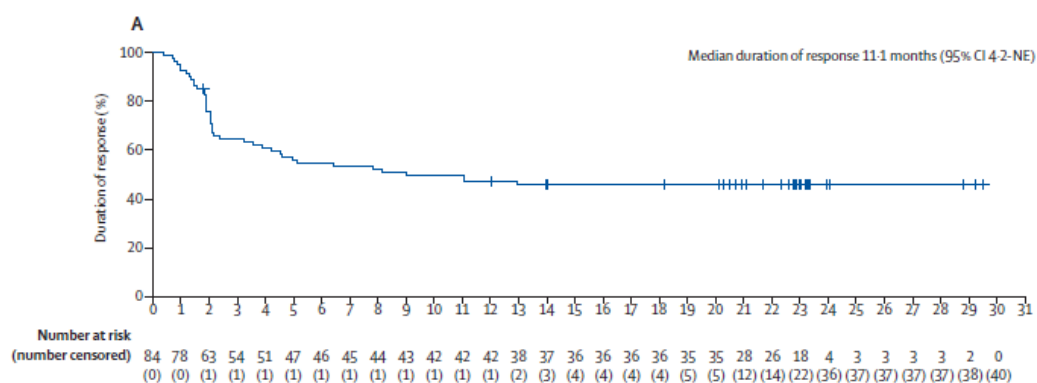
Tabela 2: Resposta objetiva

	Investigator-assessed (n=101)	IRC-assessed (n=101)
Objective response*	84 (83%)	75 (74%)
Complete response†	59 (58%)	55 (54%)
Partial response	25 (25%)	20 (20%)
Ongoing response‡	39 (39%)	36 (36%)
Complete response	37 (37%)	35 (35%)
Partial response	2 (2%)	1 (1%)
Median duration of response, months (95% CI)	11.1 (4.2-NE)	NR (10.9-NE)
Median duration of complete response, months (95% CI)	NR (12.9-NE)	NR (NE-NE)
Median overall survival, months (95% CI)	NR (12.8-NE)	NR (12.8-NE)

Fonte: Extraído de referência 1

A duração mediana da resposta era de 11,1 meses (IC95% 4,2 meses a NA) avaliada pelo investigador, e não tinha sido atingida por comissão de revisão independente. A curva de Kaplan-Meier de duração da resposta é apresentada na Figura 2. Só dois de 39 doentes que apresentavam respostas à data da última avaliação, foram submetidos a transplantação alogénica de medula óssea, e nenhum foi submetido a transplantação autóloga de medula óssea.

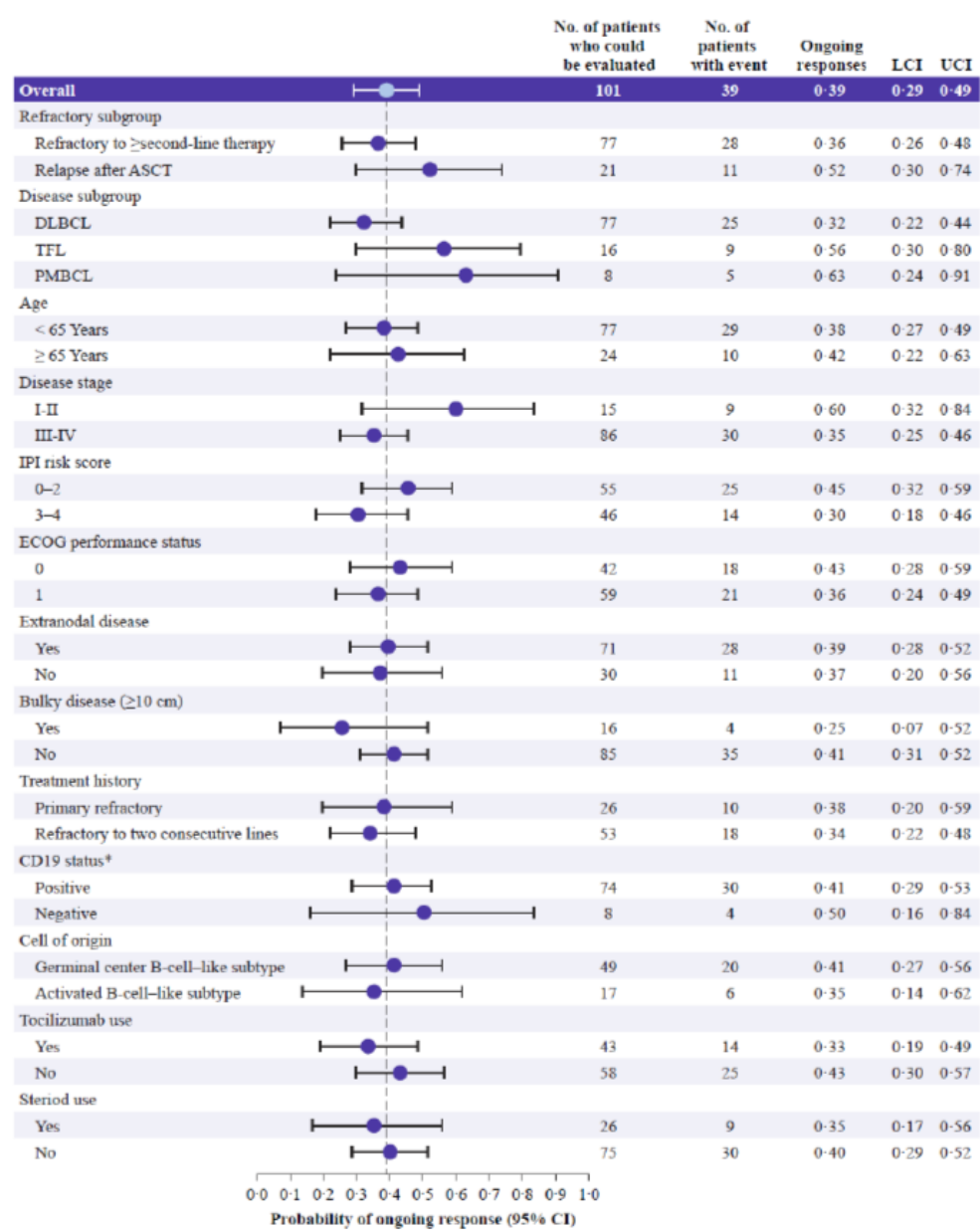
Figura 2: Duração de resposta



Fonte: Extraído de referência 1

Uma análise post-hoc de doentes que apresentavam respostas aos 24 meses, por modificadores de efeito é apresentada na Figura 3.

Figura 3: Resposta objetiva na população de doentes que apresentava respostas aos 24 meses por modificadores de efeito

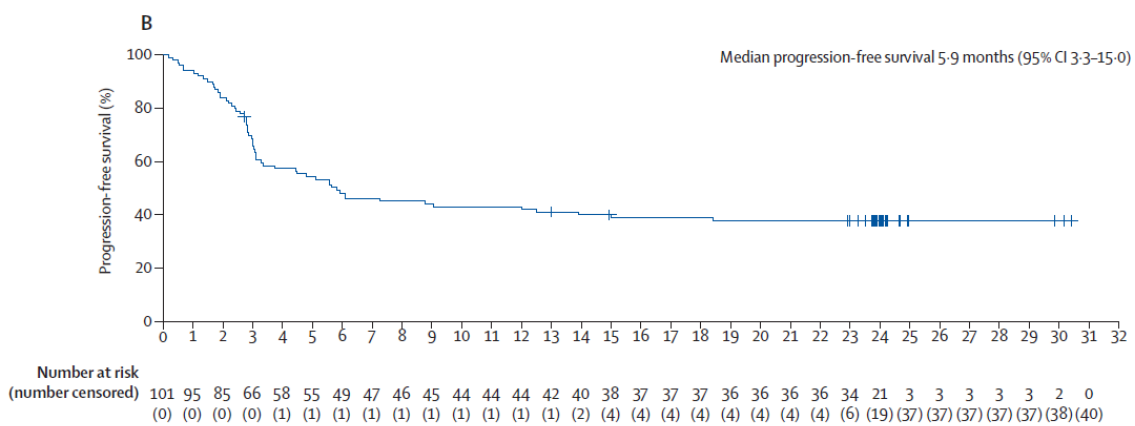


Fonte: Extraído de referência 1

Na data do cutoff, avaliado pelo investigador, 61/101 doentes tinham apresentado progressão da doença ou morrido. A mediana da sobrevivência livre de progressão era

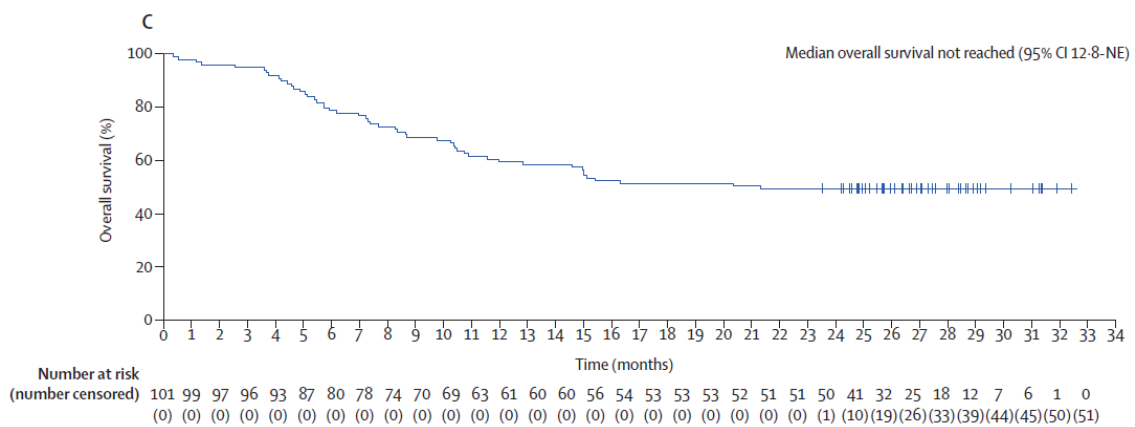
de 5,9 meses (IC95% 3,3 a 15,0). Numa análise post-hoc, a estimativa da sobrevivência livre de progressão aos 24 meses foi de 72,0% (IC95% 56,0 a 83,0) nos doentes que, aos 3 meses, apresentaram uma remissão completa. As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 4.

Figura 4: Sobrevivência livre de progressão



A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida (IC95% 12,8 a NE). Nos doentes que receberam infusão a sobrevivência global aos 24 meses foi de 50,5% (IC95% 40,2 a 59,7). A curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global é apresentada na Figura 5.

Figura 5: Sobrevivência global



Segurança

Ocorreram eventos adversos em todos os doentes (100%). Eventos adversos graves tiveram lugar em 52/108 (48%) dos doentes. Eventos adversos de grau 3 a 5 ocorreram em 106/108 (98%) dos doentes.

Em relação aos eventos adversos de grau 3 a 5, a síndrome de libertação de citocinas ocorreu em 11%, citopénias em 11%, e eventos neurológicos em 35%. Os eventos adversos mais frequentes foram pirexia (87%), anemia (68%), hipotensão (58%), náuseas (58%), fadiga (53%), e diminuição do apetite (51%).

O tempo mediano desde a infusão até ao início de sintomas de síndrome de libertação de citocinas foi de 3 dias, e a duração mediana foi de 7 dias (intervalo 2 a 30). Globalmente, 14% dos doentes receberam tocilizumab, e 10% receberam tocilizumab e glucocorticoides. Os doentes com síndrome de libertação de citocinas receberam cuidados de suporte, incluindo suplementação de oxigénio (24%), intubação endotraqueal (7%), vasopressores em alta dose (6%), e diálise (5%). 24% dos doentes foram admitidos em cuidados intensivos.

Observaram-se 54 mortes, sendo 50 mortes atribuídas a progressão da doença, e 4 mortes atribuídas ao fármaco.

Os eventos adversos mais frequentes são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Eventos adversos

	Any	Worst grade 1	Worst grade 2	Worst grade 3	Worst grade 4	Worst grade 5
Any	108 (100%)	0	2 (2%)	28 (26%)	69 (64%)	9 (8%)*
Pyrexia	94 (87%)	17 (16%)	62 (57%)	15 (14%)	0	0
Anaemia	73 (68%)	4 (4%)	20 (19%)	46 (43%)	3 (3%)	0
Hypotension	63 (58%)	19 (18%)	29 (27%)	14 (13%)	1 (1%)	0
Nausea	63 (58%)	42 (39%)	21 (19%)	0	0	0
Fatigue	57 (53%)	32 (30%)	22 (20%)	3 (3%)	0	0
Decreased appetite	55 (51%)	37 (34%)	16 (15%)	2 (2%)	0	0
Headache	50 (46%)	40 (37%)	9 (8%)	1 (1%)	0	0
Diarrhoea	48 (44%)	33 (31%)	10 (9%)	5 (5%)	0	0
Neutropenia	48 (44%)	1 (1%)	5 (5%)	10 (9%)	32 (30%)	0
Hypoalbuminaemia	43 (40%)	17 (16%)	25 (23%)	1 (1%)	0	0
Hypocalcaemia	43 (40%)	20 (19%)	16 (15%)	7 (6%)	0	0
Tachycardia	43 (40%)	38 (35%)	3 (3%)	2 (2%)	0	0
Chills	40 (37%)	33 (31%)	7 (6%)	0	0	0
Encephalopathy	40 (37%)	11 (10%)	4 (4%)	23 (21%)	2 (2%)	0
Febrile neutropenia	39 (36%)	0	4 (4%)	33 (31%)	2 (2%)	0
Hyponatraemia	38 (35%)	25 (23%)	1 (1%)	12 (11%)	0	0
Thrombocytopenia	38 (35%)	6 (6%)	6 (6%)	11 (10%)	15 (14%)	0
Vomiting	37 (34%)	30 (28%)	6 (6%)	1 (1%)	0	0
Hypokalaemia	36 (33%)	26 (24%)	7 (6%)	3 (3%)	0	0
Decreased neutrophil count	36 (33%)	0	1 (1%)	7 (6%)	28 (26%)	0
Hypoxia	34 (31%)	1 (1%)	21 (19%)	11 (10%)	1 (1%)	0
Tremor	33 (31%)	27 (25%)	4 (4%)	2 (2%)	0	0
Decreased white blood cell count	33 (31%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (3%)	28 (26%)	0
Constipation	32 (30%)	24 (22%)	8 (7%)	0	0	0
Decreased platelet count	32 (30%)	9 (8%)	6 (6%)	8 (7%)	9 (8%)	0
Cough	31 (29%)	25 (23%)	6 (6%)	0	0	0
Hypophosphataemia	31 (29%)	6 (6%)	5 (5%)	18 (17%)	2 (2%)	0
Confused state	29 (27%)	8 (7%)	11 (10%)	10 (9%)	0	0
Dizziness	23 (21%)	21 (19%)	2 (2%)	0	0	0
Dyspnoea	23 (21%)	16 (15%)	5 (5%)	2 (2%)	0	0
Increased alanine aminotransferase	22 (20%)	11 (10%)	5 (5%)	5 (5%)	1 (1%)	0
Decreased lymphocyte count	22 (20%)	0	0	2 (2%)	20 (19%)	0
Peripheral oedema	21 (19%)	15 (14%)	6 (6%)	0	0	0
Sinus tachycardia	21 (19%)	16 (15%)	5 (5%)	0	0	0
Hyperglycaemia	20 (19%)	5 (5%)	10 (9%)	5 (5%)	0	0
Hypomagnesaemia	20 (19%)	19 (18%)	1 (1%)	0	0	0
Leucopenia	20 (19%)	0	2 (2%)	5 (5%)	13 (12%)	0
Aphasia	19 (18%)	5 (5%)	6 (6%)	8 (7%)	0	0
Increased aspartate aminotransferase	19 (18%)	10 (9%)	2 (2%)	7 (6%)	0	0
Somnolence	18 (17%)	3 (3%)	6 (6%)	8 (7%)	1 (1%)	0
Hypertension	17 (16%)	2 (2%)	7 (6%)	8 (7%)	0	0
Muscular weakness	17 (16%)	9 (8%)	7 (6%)	1 (1%)	0	0
Pleural effusion	17 (16%)	9 (8%)	6 (6%)	2 (2%)	0	0
Weight loss	17 (16%)	7 (6%)	10 (9%)	0	0	0

Data are n (%). All 108 patients who received treatment are shown. Adverse events occurring in at least 16% of patients are shown. A full table of adverse events is in the appendix (pp 9–14). *Includes 5 patients for whom disease progression was coded as an adverse event.

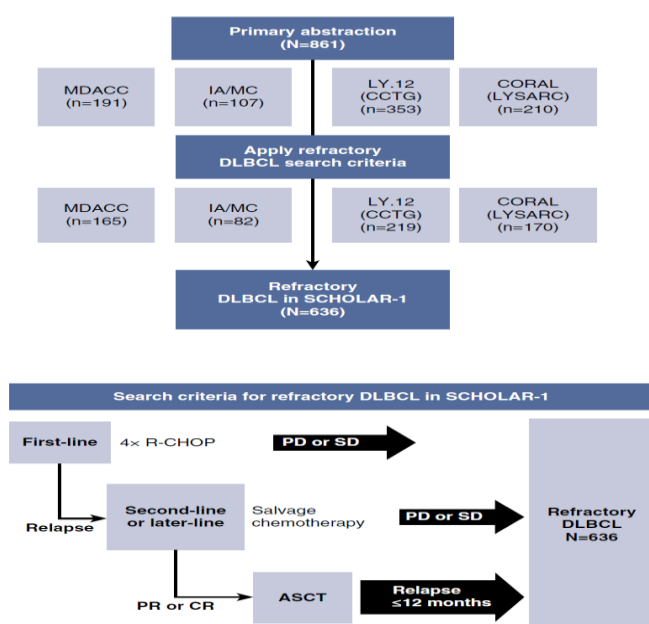
Fonte: Extraído de referência 1

Estudo SCHOLAR-1

O estudo SCHOLAR-1 foi um estudo retrospectivo, internacional, que incluiu 4 coortes: coorte observacional do MD Anderson Cancer Center [MDACC]; coorte observacional da Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence [IA/MC]; follow up do estudo randomizado Canadian Cancer Trials Group study (LY.12); e follow up do estudo randomizado Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL) study.

O estudo SCHOLAR-13 é uma meta-análise dos estudos referidos anteriormente, que incluiu 636 doentes com linfoma difuso de grandes células B refratário, previamente tratados com rituximab, e que foram tratados com quimioterapia de salvamento. A doença refratária foi definida por um dos seguintes critérios: doença progressiva como a melhor resposta a qualquer linha de quimioterapia; doença estável como a melhor resposta após 4 ou mais ciclos de terapia de primeira linha ou dois ciclos de uma linha terapêutica subsequente; recidiva ≤ 12 meses pós ASCT. Estes dados podem ser observados na Figura 6.

Figura 6: Inclusão de doentes e critérios de pesquisa



Fonte: Extraído de referência 2

O estudo apenas avaliou outcomes de eficácia: taxa de resposta e sobrevivência global. Não foram avaliados outcomes de segurança.

Foram incluídos doentes com todos os estádios funcionais ECOG: 0 ou 1: 73%; 2 a 4: 14%; em falta: 13%. Os doentes apresentaram uma mediana de 55 anos (19-81), sendo 64% do sexo masculino. O estadio da doença à entrada foi classificado do seguinte modo: estadio I ou II: 27%; estadio III ou IV: 72%.

Tinham recebido previamente uma linha terapêutica 28%, duas a três linhas terapêuticas 49%, e 4 ou mais linhas terapêuticas <1%. Vinte e oito por cento apresentaram refratoriedade a terapêutica de primeira linha, 50% apresentaram-se refratários a terapêutica de segunda linha, e 22% apresentaram uma recidiva ≥12 meses após um transplante autólogo de medula óssea.

Observou-se uma taxa de resposta (parcial ou completa) de 26% (IC95% 21 a 31), tendo-se observado respostas completas em 7% dos doentes (IC95% 3 a 15). Estes resultados encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Taxas de resposta

Characteristic	MDACC (n = 165)	IA/MC (n = 82)	LY.12 (CCTG) (n = 219)	CORAL (LYSARC) (n = 170)	Pooled (N = 636)
Median age, y (range)	56 (20-81)	60 (20-80)	54 (24-70)	54 (19-65)	55 (19-81)
Male sex, %	64	62	61	69	64
Primary diagnosis, %					
DLBCL*	76	89	84	100	87
PMBCL	1	0	5	0	2
TFL	3	0	10	0	4
Indeterminate/missing	19	11	1	0	7
ECOG PS, %					
0-1	42	72	89	84	73
2-4	10	24	11	15	14
Missing	49	4	0	1	13
Disease stage, %					
I-II	18	20	33	32	27
III-IV	82	79	67	67	72
Missing	0	1	0	1	<1
IPI risk classification, %†					
Low risk	5	22	36	32	25
Low-intermediate risk	7	31	30	29	24
High-intermediate to high risk	23	48	35	34	33
Missing or incompletely assessed	65	0	0	5	18
Refractory category, %					
Primary refractory	0	24	51	28	28
Refractory to ≥ second-line therapy	90	51	21	46	50
Relapsed ≤12 mo post-ASCT	10	24	28	26	22
Total no. of lines of chemotherapy and ASCT received, %‡					
1	0	24	51	28	28
2-3	90	50	21	46	49
≥4	0	1	0	0	<1

CCTG, Canadian Cancer Trials Group; LYSARC, Lymphoma Academic Research Organization.

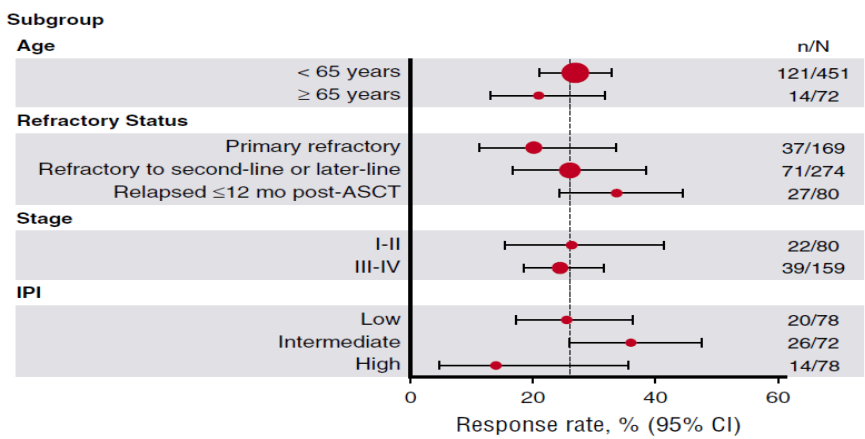
*In the CORAL (LYSARC) study, the disease subtype for 96 patients was not available; per the study inclusion criteria, patients were to have DLBCL.

†IPI was determined at diagnosis for MDACC and IA/MC and at randomization for LY.12 and CORAL study patients; low risk, 0-1 point; low-intermediate risk, 2 points; high-intermediate to high risk, ≥3 points.

‡Includes the 78% of patients who were refractory to chemotherapy and excludes those who relapsed post-ASCT.

A taxa de resposta por modificadores de efeito á apresentada na Figura 7.

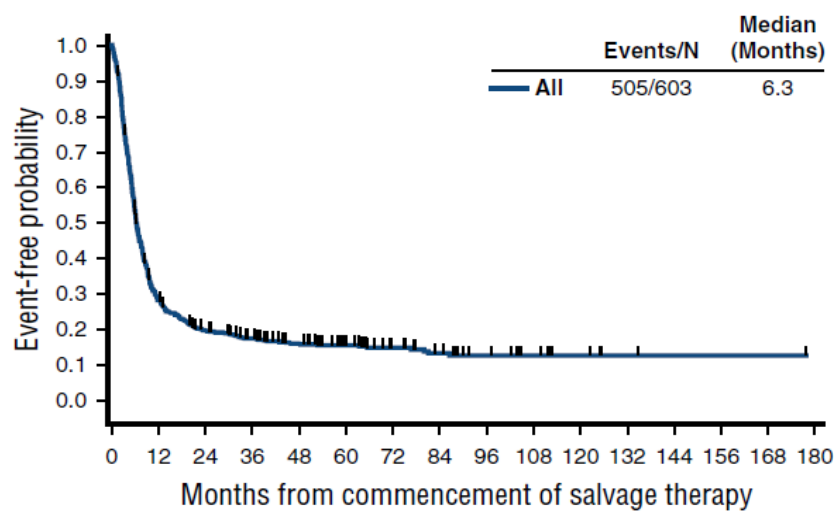
Figura 7: Taxas de resposta por modificadores de efeito



Fonte: Extraído de referência 2

A sobrevivência global desde o início da terapêutica de salvamento para doença refratária foi de 6,3 meses (IC95% 5,9 a 7,0). A sobrevivência global a 1 ano foi de 28%, e a 2 anos de 20%. Estes dados são apresentados na Figura 8.

Figura 8: Sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 2

A sobrevivência global por sub-grupos, em função do critério utilizado para definir doença refratária encontra-se na Tabela 5. Os valores parecem semelhantes nos diferentes sub-grupos.

Tabela 5: Sobrevivência global por definição de estado refratário

	MDACC (n = 165)	IA/MC (n = 82)	LY.12 (CCTG) (n = 219)	CORAL (LYSARC) (n = 170)	Pooled (N = 636)
Patients evaluated for survival, n	165	72	196	170	603
Survival from start of salvage therapy					
Deaths	89	92	80	80	84
Median, mo (95% CI)	6.6	5.0	6.6	6.5	6.3 (5.9-7.0)
1-y survival rate	28	18	31	30	28 (25-32)
2-y survival rate	17	10	23	22	20 (16-23)
Primary refractory					
Deaths	—	90	76	85	80
Median, mo (95% CI)	—	6.1	7.9	7.3	7.1 (6.0-8.1)
1-y survival rate	—	26	30	27	29 (22-36)
2-y survival rate	—	21	27	16	24 (18-30)
Refractory to second-line or greater therapy					
Deaths	88	92	86	77	85
Median, mo (95% CI)	6.6	4.7	5.3	6.1	6.1 (5.2-7.0)
1-y survival rate	29	9	24	30	26 (22-31)
2-y survival rate	19	6	14	22	17 (13-22)
Relapse at 12 months post-ASCT or earlier					
Deaths	94	94	86	80	86
Median, mo (95% CI)	5.9	4.2	7.0	6.5	6.2 (5.2-7.6)
1-y survival rate	19	25	38	34	32 (24-41)
2-y survival rate	6	6	21	26	19 (12-27)

Values shown as percentages, unless otherwise indicated. Hazard ratios (HRs) have been calculated from a Cox proportional hazards model (stratified by center). Second-line refractory vs primary refractory, HR, 1.24 ($P = .17$). Relapsed ≤ 12 months after ASCT vs primary refractory, HR, 1.20 ($P = .17$).

Fonte: Extraído de referência 2

Matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) para avaliar a eficácia de axicabtagene ciloleucel versus controlo histórico no tratamento de doentes com linfoma difuso de grandes células B em recidiva ou refratário, não elegíveis para ATMO (sub-população 1) –
Análise comparada

Estudo ZUMA-1 vs SCHOLAR-1

Desenho de estudo

Estudo retrospectivo, não randomizado, que comparou de forma indireta (matching-adjusted indirect comparison [MAIC]) os resultados dos doentes incluídos no estudo ZUMA-1 com os resultados de doentes incluídos no estudo SCHOLAR-1, e avaliou a sobrevivência global e a taxa de remissão.

Outcomes

O estudo comparou de forma indireta a eficácia comparativa, do axicabtagene ciloleucel vs comparadores (estudo SCHOLAR-1), avaliando a sobrevivência global e taxa de resposta. Outcomes de segurança comparativa não foram incluídos por o estudo SCHOLAR-1 não incluir estes dados.

Análise estatística

Trata-se de um estudo retrospectivo, não randomizado, que comparou os resultados dos doentes incluídos no estudo ZUMA-1 (quando todos os participantes tinham, pelo menos, 1 ano de seguimento) com os resultados de doentes incluídos no estudo SCHOLAR-1.

Foi feito um ajustamento (através de uma matching-adjusted indirect comparison – MAIC) para as seguintes covariáveis: sexo, idade, IPI (I-II ou III-IV), número de linhas de quimioterapia prévia à determinação de doença refratária, recidiva no prazo de 12 meses após transplantação autóloga de medula óssea (S/N), história de doença refratária

primária (S/N), doença refratária a pelo menos duas linhas consecutivas de terapia (S/N), transplantação autóloga ou alogénica após tratamento para doença refratária (S/N).

Foi usado um modelo de Cox estratificado pelas co-variáveis pré-especificadas, para obter um hazard ratio (e IC95%) para a sobrevivência, entre ZUMA-1 e SCHOLAR-1.

O common support foi definido pela exclusão dos participantes no estudo SCHOLAR-1 que apresentavam propensity scores inferiores ao propensity score mais baixo do estudo ZUMA-1, e os participantes no estudo ZUMA-1 que apresentavam propensity scores mais elevados do que o propensity score máximo do estudo SCHOLAR-1. O balanço entre os dados do estudo ZUMA-1 e do estudo SCHOLAR-1 foi avaliado com diferenças padronizadas. As diferenças padronizadas foram avaliadas utilizando os valores médios de cada covariável na análise original e foram comparados com os da amostra common support estratificada, para demonstrar que foi obtido o equilíbrio através da estratificação.

Resultados

Características dos estudos e dos doentes incluídos no estudo

A lista de estudos utilizados como comparador é apresentada na Tabela xxx. As características basais de estudos e doentes foram descritas anteriormente e encontram-se de forma resumida nas Tabelas 6 a 8.

Tabela 6: lista de estudos utilizados como comparador

Study	Comparator agent	Outcomes available	Baseline characteristics available for DLBCL patients	MAIC feasible	Naïve comparison	Key limitations
SCHOLAR-1	Salvage chemo-based therapy	• ORR (%) • CR (%) • PR (%) • OS (KM curve)	Yes	Yes	Yes	• Cannot adjust for unobserved differences • Different criteria in defining of response (IWG 1999 vs Lugano 2014). An exploratory analysis performed using the same IWG criteria for JULIET and the ORR reported were similar to ORR based on Lugano. The difference in response criteria used cannot be accounted for the improved efficacy observed with tisagenlecleucel • Limited information in Scholar-1 on the range of time between baseline assessment and start of the treatment • Number of lines of prior therapies cannot be adjusted because the information from SCHOLAR-1 was incomplete (approximately 22% of patients with missing data) and the reason for missingness was unclear. • Missing outcome data: 523/636 was evaluable for response; 603/636 was included in OS analysis

Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 7: Características basais dos estudos ZUMA-1 e SCHOLAR-1

	ZUMA-1	SCHOLAR-1 ⁴
Study design	Phase II single-arm trial	Retrospective meta-analysis of four studies (multi-country): • 2 phase III randomized controlled trials - Lymphoma Academic Research Organization-CORAL - Canadian Cancer Trials Group study LY.12 • 2 observational cohorts - MDACC - IA/MC
Data cut-off	15 September 2016	N/A
Intervention	Axicabtagene ciloleucel	• Salvage chemo-based therapies; • Primary abstraction: N=861
Sample size	N= 101	• Analysis set (baseline characteristics reported): N=636 - MDACC: N=165 (out of 191) - IA/MC: N=82 (out of 107) - LY.12: N=219 (out of 353) - CORAL: N=170 (out of 210) • Patients evaluated for response: N=523 • Patients evaluated for survival: N=603
Inclusion criteria	• Doentes com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) doentes com DLBCL por transformação de linfoma folicular, e doentes com linfoma de células B mediastínico primário. • DLBCL refratário, ou recidivante após transplantação autóloga de medula óssea • Ter recebido previamente pelo menos uma linha de quimioterapia, incluindo um anticorpo monoclonal anti-CD20 e uma antraciclina, • Apresentarem um estado funcional ECOG de 0 ou 1 • Contagem absoluta de neutrófilos de pelo menos 1000 por microlitro, contagem de plaquetas de pelo menos 75.000 por microlitro, e uma adequada função de órgão	• All patients from each data source who met criteria for refractory DLBCL, including TFL and primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), who went on to receive subsequent therapy were considered for analysis; TFL and PMBCL were included because they are histologically similar and clinically treated as large cell lymphoma • Refractory DLBCL, defined as progressive disease or stable disease as best response to chemotherapy (received ≥ 4 cycles of first-line therapy or 2 cycles of later-line therapy, respectively) or relapse ≤ 12 months (365 days) post-ASCT • Patients must have received an anti-CD20 monoclonal antibody and an anthracycline as one of their prior regimens

Fonte: Extraído de referência³

(continuação)

Exclusion criteria	• Allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation • Autologous stem-cell transplantation within 6 weeks of informed consent • Previous CD19-targeted therapy or CAR T-cell	• Patients with primary central nervous system lymphoma were excluded
Tumor response measure	• Assessed by PET according to the International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma	• Randomized studies: Response to therapy for refractory disease was determined by the 1999 IWG response criteria¹² per local review • Observational cohorts: Response to therapy was determined by investigator assessment also using IWG response criteria

Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 8: Características basais das populações incluídas nas análises de sobrevivência

	ZUMA-1 mITT (N = 101)	SCHOLAR-1 Survival (N = 424)	All (N = 525)
Sex			
n	101	424	525
Female, n (%)	33 (33)	152 (36)	185 (35)
Male, n (%)	68 (67)	272 (64)	340 (65)
Age(years)			
n	101	424	525
Median (Min, Max)	58 (23, 76)	55 (20, 82)	56 (20, 82)
< 65, n (%)	77 (76)	371 (88)	448 (85)
≥ 65, n (%)	24 (24)	53 (13)	77 (15)
ECOG			
n	101	181	282
0–1, n (%)	101 (100)	181 (100)	282 (100)
Not Assessed	0	243	243
IPI Score			
n	101	171	272
0, 1, n (%)	24 (24)	69 (40)	93 (34)
2, n (%)	31 (31)	52 (30)	83 (31)
≥ 3, n (%)	46 (46)	50 (29)	96 (35)
Not Assessed	0	253	253
Disease Stage			
n	101	177	278
I–II, n (%)	15 (15)	63 (36)	78 (28)
III–IV, n (%)	86 (85)	114 (64)	200 (72)
Not Assessed	0	247	247
Disease Type			
n	101	424	525
DLBCL, n (%)	77 (76)	405 (96)	482 (92)
PMBCL, n (%)	8 (8)	8 (2)	16 (3)
TFL, n (%)	16 (16)	11 (3)	27 (5)
Region			

(continuação)

	ZUMA-1 mITT (N = 101)	SCHOLAR-1 Survival (N = 424)	All (N = 525)
n	101	424	525
Europe, n (%)	1 (1)	147 (35)	148 (28)
North America, n (%)	100 (99)	277 (65)	377 (72)
Data Source			
n	101	424	525
Clinical Trial, n (%)	101 (100)	231 (54)	332 (63)
Retrospective Database, n (%)	0 (0)	193 (46)	193 (37)
Total Number of Lines of Chemotherapy and ASCT Received			
n	101	424	525
Median (Min, Max)	3 (1, 10)	2 (1, 6)	2 (1, 10)
1, n (%)	3 (3)	92 (22)	95 (18)
2, n (%)	28 (28)	239 (56)	267 (51)
3, n (%)	29 (29)	78 (18)	107 (20)
4+, n (%)	41 (41)	15 (4)	56 (11)

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; mITT, modified intent-to-treat; IPI, International Prognostic Index; ASCT, autologous stem cell transplant; min, minimum; max, maximum; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma; TFL, transformed follicular lymphoma.

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Taxa de remissão global/remissão completa

Entre os doentes que receberam a infusão do estudo ZUMA-1, 101/119 doentes (84,9%) foram incluídos na MAIC da taxa de remissão global / remissão completa. Como comparadores foram incluídos 508/636 doentes (79,9%) incluídos no estudo SCHOLAR-1.

Na comparação entre o estudo ZUMA-1 e o estudo SCHOLAR-1, na análise não ajustada, as taxas de resposta completa padronizada foram, respetivamente, de 55,0% e 7,4% (diferença padronizada entre grupos 49,0%; IC95% 38,0 a 58,0); o rácio padronizado foi de 8,2 (IC95% 5,30 a 13,0); o odds ratio foi 11,93 ($p < 0,0001$). As taxas de resposta padronizadas (resposta completa + resposta parcial) foram,

respetivamente, de 74,0% e 21,0% (diferença padronizada entre grupos 54,0%; IC95% 43,0 a 64,0); o rácio padronizado foi de 3,59 (IC95% 2,73 a 4,83); o odds ratio foi 7,97 ($p < 0,0001$).

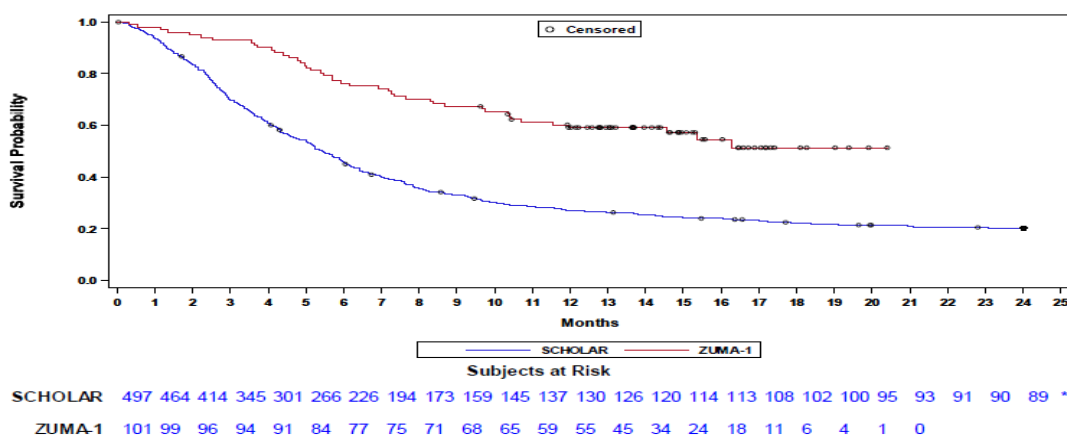
Na análise ajustada, as taxas de resposta completa foram, respetivamente, de 57,0% e 12,0% (diferença entre grupos 46,0%; IC95% 26,0 a 59,0); as taxas de resposta global (resposta completa + resposta parcial) foram, respetivamente, de 83,0% e 33,0% (diferença entre grupos 49,0%; IC95% 33,0 a 63,0).

Sobrevivência global

Entre os doentes que receberam a infusão do estudo ZUMA-1, 101/119 doentes (84,9%) foram incluídos na MAIC da taxa de sobrevivência global. Como comparadores foram incluídos 424/636 doentes (66,7%) incluídos no estudo SCHOLAR-1.

Sem ajustamento, a mediana padronizada de sobrevivência global nos estudos ZUMA-1 e SCHOLAR-1, foram, respetivamente, não atingida e 4,0 meses (diferença/rácio padronizado NA; IC95% NA a 12,7). Nos grupos ZUMA-1 e SCHOLAR-1, a taxa de sobrevivência aos 12 meses foi de 59% e 18%, respetivamente (diferença/rácio padronizado 3,34; IC95% 2,59 a 4,32), com um hazard ratio de 0,26 (IC95% 0,19 a 0,37; $p < 0,0001$). As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global estão representadas na Figura 9.

Figura 9: Sobrevivência global. Estudo ZUMA-1 vs estudo SCHOLAR-1



Fonte: Extraído de referência 3

Com ajustamento, a mediana de sobrevivência global nos estudos ZUMA-1 e SCHOLAR-1, foram 16,4 meses (IC95% 11,5 a NA) e 5,4 meses (IC95% 5,0 a 6,4), respetivamente (diferença/rácio padronizado 11,0; IC95% 6,1 a NA). Nos grupos ZUMA-1 e SCHOLAR-1, a taxa de sobrevivência aos 12 meses foi de 73% (IC95% 48 a 97) e 26% (IC95% 21 a 32), respetivamente (diferença/rácio padronizado 2,82; IC95% 1,70 a 3,90). Nos grupos ZUMA-1 e SCHOLAR-1, a taxa de sobrevivência aos 24 meses foi de 35% (IC95% 0,00 a 59) e 21% (IC95% 16 a 26), respetivamente (diferença/rácio padronizado 1,69; IC95% 0,00 a 3,11), com um hazard ratio de 0,27 (IC95% 0,00 a 0,44).

Doentes com linfoma difuso de grandes células B em recidiva ou refratários após 2 ou mais linhas de quimioterapia prévia elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea (sub-população 2) – Análise comparativa

Não foram submetidos estudos que suportem o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel nesta sub-população.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do axicabtagene ciloleucel foi depois analisado para cada outcome.

Sobrevivência global

Em termos de sobrevivência global, o axicabtagene ciloleucel pareceu superior ao comparador.

Na comparação entre os doentes do estudo ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) e do estudo SCHOLAR-1 (terapêutica de salvamento tendo por objetivo a transplantação autóloga), e com ajustamento, a mediana de sobrevivência global nos estudos ZUMA-1 e SCHOLAR-1, foram 16,4 meses (IC95% 11,5 a NA) e 5,4 meses (IC95% 5,0 a 6,4), respetivamente (diferença/rácio padronizado 11,0; IC95% 6,1 a NA).

Sobrevivência livre de progressão

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao outcome sobrevivência livre de progressão, pelo que não foi possível avaliar como é que axicabtagene ciloleucel se compara com o comparador em relação a este outcome.

Taxa de resposta completa

Em termos de taxa de resposta completa, o axicabtagene ciloleucel pareceu superior ao comparador.

Na análise ajustada, as taxas de resposta completa foram, respetivamente, de 57,0% e 12,0% (diferença entre grupos 46,0%; IC95% 26,0 a 59,0); as taxas de resposta global (resposta completa + resposta parcial) foram, respetivamente, de 83,0% e 33,0% (diferença entre grupos 49,0%; IC95% 33,0 a 63,0).

Qualidade de vida por escala validada

Não foram submetidos dados comparativos sobre qualidade de vida, pelo que não foi possível avaliar como é que o axicabtagene ciloleucel se compara com o comparador em relação a este outcome.

Eventos adversos

Não foram submetidos dados comparativos sobre a incidência de eventos adversos, pelo que não foi possível avaliar como é que o axicabtagene ciloleucel se compara com o comparador em relação a este outcome.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Não foram submetidos dados comparativos sobre a incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4, pelo que não foi possível avaliar como é que o axicabtagene ciloleucel se compara com o comparador em relação a este outcome.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram submetidos dados comparativos sobre mortalidade relacionada com o tratamento. No estudo ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) observaram-se 4 mortes relacionadas com o tratamento. Não existem dados de mortalidade relacionada com o tratamento no estudo SCHOLAR-1.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do o axicabtagene ciloleucel em 2 sub-populações: Doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B em recidiva ou refratários após 2 ou mais linhas de quimioterapia prévia e não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea (sub-população 1), em que a intervenção era o axicabtagene ciloleucel, e o comparador era quimioterapia à escolha do investigador; e doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B em recidiva ou refratários após 2 ou mais linhas de quimioterapia prévia e elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea (sub-população 2), em que a intervenção era o axicabtagene ciloleucel, e o comparador era quimioterapia à escolha do investigador, seguida de transplantação autóloga de medula óssea.

Foi avaliada evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do axicabtagene ciloleucel na indicação de interesse submetida pela empresa e considerou que o estudo relevante era uma comparação indireta (matched-adjusted indirect comparison, MAIC) entre o axicabtagene ciloleucel (estudo ZUMA-1) e controlos históricos (dados do estudo SCHOLAR-1). No estudo ZUMA-1 os doentes incluídos tinham de apresentar linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refractário, ter recebido previamente pelo menos uma linha de tratamento, incluindo um anticorpo monoclonal anti CD20 e uma antraciclina,

e apresentarem uma recidiva ou serem inelegíveis para transplantação autóloga de medula óssea. Foi considerado que estes critérios coincidiam maioritariamente com a população de doentes com linfoma difuso de grandes células B em recidiva ou refratários após 2 ou mais linhas de quimioterapia prévia e não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea (sub-população 1). A Comissão considerou que não foi submetida qualquer evidência que suportasse o benefício adicional do o axicabtagene ciloleucel na sub-população 2.

Foi notado que o o axicabtagene ciloleucel pareceu estar associado a maior taxa de respostas completas, e maior sobrevivência global do que os comparadores, embora com um perfil de toxicidade importante.

Contudo, há preocupação com as importantes limitações do estudo que resultam em elevada incerteza sobre a validade dos resultados.

Em primeiro lugar, trata-se de uma comparação indireta, entre estudos de braço único de carácter observacional. O facto de essa comparação ter sido ajustada para algumas características basais das populações, não assegura o equilíbrio nas características basais entre os grupos em comparação. Adicionalmente, a empresa optou por incluir apenas a população que recebeu a infusão de axicabtagene ciloleucel, excluindo da análise um número importante de doentes da população ITT. Este facto está associado a elevado risco de viés que pode ter favorecido o axicabtagene ciloleucel.

Foi notado que a MAIC foi realizada sem qualquer revisão sistemática da literatura prévia, não sendo claros os critérios que levaram à utilização do estudo SCHOLAR-1 como comparador. A Comissão notou que as populações incluídas nos dois estudos utilizados na comparação (ZUMA-1 e SCHOLAR-1) parecem não ser semelhantes: a população incluída no estudo ZUMA-1 é uma população que, atualmente, é tratada com objetivos exclusivamente paliativos, enquanto as populações incluídas no estudo SCHOLAR-1 foram submetidas a terapêutica de salvamento tendo por objetivo a transplantação de medula óssea.

Refira-se que o axicabtagene ciloleucel apresentou toxicidade importante, tendo-se verificado 4 mortes relacionadas com o tratamento. De salientar que o desenho aberto do estudo pode ter enviesado os resultados a favor do axicabtagene ciloleucel. Adicionalmente, a ausência de dados comparativos de toxicidade representa uma limitação importante que dificulta a interpretação dos resultados.

Considera-se que as importantes limitações do estudo conduzem a elevada incerteza sobre a magnitude do efeito do tratamento. Assim, a Comissão considera que com a evidência submetida, não é possível quantificar a amplitude do benefício adicional.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional do axicabtagene ciloleucel no “tratamento de linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica”.

Concluiu-se que, na população não elegível para transplantação autóloga de medula óssea, existe sugestão de que o axicabtagene ciloleucel apresenta benefício adicional não quantificável. Não foi demonstrado benefício adicional na população elegível para transplantação autóloga de medula óssea.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo retrospectivo, não randomizado, em doentes com linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário, não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea, que comparou de forma indireta (MAIC, comparação indireta não ancorada) os resultados dos doentes incluídos no estudo ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) com os resultados do estudo SCHOLAR-1, sugeriu que o axicabtagene ciloleucel aumentou a sobrevivência global, com toxicidade importante.
- Não foi submetida evidência que suporte a utilização de o axicabtagene ciloleucel em doentes com linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário, elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do axicabtagene ciloleucel, comparado com a quimioterapia à escolha do investigador, no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de grandes células B primário do mediastino (LGC BPM), recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, e não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea.

No cenário base foi adotada a perspetiva da sociedade, mas sem inclusão das perdas de produtividade, consideradas negligenciáveis pela idade dos doentes., e numa análise de cenário foi considerada a perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o axicabtagene ciloleucel e o comparador (quimioterapia à escolha do investigador), com um horizonte temporal 35 anos. O modelo foi de tipo Markov com 4 estádios: sobrevivência livre de progressão dos não curados (PFS não curados), sobrevivência livre de progressão dos curados (PFS curados), sobrevivência pós progressão (PPS) e morte.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foi realizado um painel de peritos para medição da utilização de recursos, sendo os mesmos valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do axicabtagene ciloleucel em comparação com o comparador quimioterapia à escolha do investigador.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Dada a necessidade de uma melhor definição do valor do medicamento quando utilizado na prática clínica corrente, incluído na árvore de decisão terapêutica global e em doentes comuns, optou-se por celebrar um contrato de partilha de risco com o Titular de AIM, com base em resultados de saúde.

Assim, e para efeitos de monitorização do contrato deverão os hospitais certificados reportar no Registo Oncológico Nacional os dados relativos aos doentes tratados com o referido medicamento.

12. Referências bibliográficas

1. Locke FL et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single arm, multicenter, phase 1-2 trial. *Lancet Oncology* 2019; 20: 31-42
2. Crump M et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800-1808
3. Axicabtagene ciloleucel; KTE-C19. SCHOLAR-1 Technical Report Addendum. Outcomes in refractory aggressive B-cell Non-Hodgkin lymphoma: results from the International SCHOLAR-1 study: Technical Report Addendum. 9 February 2018
4. S. Neelapu et al, Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma; *N Engl J Med* 2017; 377:2531-2544
5. Gisselbrecht C et al; Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma; *JCO* 2012, 30:4462-4469