

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

YESCARTA (AXICABTAGENE CILOLEUCEL)

Yescarta é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário após três ou mais linhas de terapêutica sistémica.

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

06/06/2025

Yescarta (Axicabtagene ciloleucel)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 21/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Axicabtagene ciloleucel

Nome do medicamento: Yescarta

Apresentação(ões): Saco, 1 unidade 68 ml, Dispersão para perfusão, 0.4 - 2 x10e8 células, n.º registo 5757950

Titular da AIM: Kite Pharma EU B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO: Yescarta é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário após três ou mais linhas de terapêutica sistémica, não elegíveis para transplante autólogo.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Avaliou-se o benefício adicional de Axicabtagene ciloleucel “para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário após três ou mais linhas de terapêutica sistémica”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de Axicabtagene ciloleucel em relação a terapêutica padrão, em doentes não elegíveis para transplante autólogo.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: Yescarta é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário após três ou mais linhas de terapêutica sistémica, não elegíveis para transplante autólogo.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Yescarta (Axicabtagene ciloleucel), 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 análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Linfoma Folicular (LF) trata-se de uma doença linfoproliferativa indolente de células foliculares B caracterizada por linfadenopatias difusas com envolvimento medular e esplenomegália. A idade média de apresentação da doença ronda os 60 anos. A doença classifica-se em quatro estadios I-IV. A maioria dos doentes com LF têm estadio III/IV ao diagnóstico e menos de 10% apresentam estadio I/II. Geralmente apresentam adenopatias assintomáticas com agravamento e diminuição do volume dos gânglios sem tratamentos e por vezes com anos de evolução.

O LF é o segundo linfoma mais comum na Europa e corresponde a 22-35% dos Linfomas não Hodgkin e a 70% dos linfomas indolentes. A incidência anual do LF tem aumentado nas últimas décadas de 2-3/100.000 em 1950 até 5/100.000 mais recentemente.

Existem vários modelos de prognóstico sendo mais frequentemente utilizado o FL International Prognostic Index (FLIPI) que inclui 5 fatores de prognóstico: idade do doente (>60 anos), estadio (III-IV), número de regiões ganglionares envolvidas (>4), desidrogenase láctica e hemoglobina (<12mg/dl). Segundo o FLIPI a sobrevivência global a dois anos é de 98% e 87% para baixo e alto risco, respetivamente. Aos 10 anos é de 70% e 35% nos doentes de baixo e alto risco, respetivamente. Em média, a sobrevivência a 10 anos encontra-se nos 61.6%.

Durante a história natural da doença 10 a 70% dos casos podem evoluir para Linfoma de grandes células B que, mesmo sendo mais agressivo, apresenta elevada taxa de cura. A introdução de rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) no tratamento do LF, melhorou substancialmente a sobrevivência global.

As opções terapêuticas disponíveis para os Linfomas Foliculares refratários ou em recaída após duas ou mais linhas terapêuticas são muito limitadas. Neste contexto, os doentes têm um curso de doença com muita morbidade bem como grande dependência hospitalar.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) é um medicamento de imunoterapia com células T autólogas modificadas que se liga às células que expressam o CD19 (células tumorais e células normais). Após a interação das células T CAR anti-CD19 com as células-alvo que expressem o CD19, os domínios coestimuladores CD28 e CD3-zeta ativam cascatas de sinalização a jusante que levam à ativação e proliferação de células T e à aquisição de funções efetoras e à secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Esta sequência de acontecimentos causa a apoptose e necrose das células-alvo com expressão de CD19.

Os doentes com LF assintomáticos não necessitam de tratamento imediato, a não ser que tenham doença ganglionar sintomática, sintomas B (febre, sudação noturna e emagrecimento), compromisso de órgão, doença extraganglionar sintomática ou citopenias. O tratamento nos doentes com LF baseia-se fundamentalmente na utilização de um anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) em combinação com quimioterapia consistindo em agentes alquilantes, antraciclinas, agentes anti-mitóticos ou análogos das purinas.

Na maioria dos doentes com LF, os tratamentos são inicialmente eficazes na indução de resposta, no entanto, não são curativos e demonstram redução da eficácia com os tratamentos subsequentes. Os doentes com LF são tratados com imunoquimioterapia com regimes como: R-CHOP, R-CVP, R-Bendamustina ou R-fludarabina e mitoxantrona. Nos doentes em recaída ou refratários, a escolha do regime subsequente depende da terapêutica inicial com preferência nas opções de medicamentos sem resistência cruzada. Nos doentes que receberam em 1ª linha rituximab e CHOP ou CVP, a opção mais frequentemente utilizada são regimes com bendamustina: em associação com rituximab nos doentes sensíveis ao anticorpo monoclonal ou obinutuzumab nos doentes refratários a rituximab.

Outros regimes têm também demonstrado eficácia no LF em recaída ou refratários, tais como: combinações com fludarabina (com ciclofosfamida, mitoxantrona ou ambos), com citarabina, R-DHAOX

(rituximab, dexametasona, citarabina e oxiplatina), R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina e cisplatina) e ainda a associação de rituximab e lenalidomida. Nos anos mais recentes, tem sido utilizado consolidação com transplante autólogo nos doentes de alto risco em doentes elegíveis para transplante. Nos doentes em recaída após transplante autólogo ou tratamentos de 2ª linha, são utilizados regimes com rituximab em associação com idelalisib, o primeiro inibidor PI3K que demonstrou taxas elevadas de resposta nos LF refratários a pelo menos 2 linhas prévias de tratamento.

Nos casos em que a doença é refratária à quimioterapia, ou nos casos em que exista uma recaída precoce após transplante autólogo, a doença vai progredindo de forma cada vez mais rápida, sendo as hipóteses de tratamento eficaz muito reduzidas. Em alguns casos é possível realizar transplante alogénico em doentes “fit” com dador HLA-compatível disponível.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes com linfoma folicular em recidiva ou refratários após 3 ou mais linhas de quimioterapia prévia e não elegíveis para transplante autólogo	Axicabtagene ciloleucel	Regime à escolha do médico (pode incluir qualquer um dos seguintes regimes): <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib e/ou • DHAP e/ou • ESHAP e/ou • ICE ± rituximab 	Existem múltiplos regimes terapêuticos disponíveis para esta subpopulação de doentes, sendo os aqui mencionados exemplos destas opções de tratamento, não havendo uma superioridade de nenhum em relação aos restantes.
2	Doentes com linfoma folicular em recidiva após 3 ou mais linhas de quimioterapia prévia e elegíveis para transplante autólogo	Axicabtagene ciloleucel	Transplante autólogo	Atualmente na prática clínica para esta subpopulação de doentes que é quimiossensível a alternativa que se encontra disponível é o transplante autólogo, razão pela qual se considerou a subdivisão da população, em linha

Yescarta (Axicabtagene ciloleucel)

				com o previsto da metodologia de avaliação farmacoterapêutica.
--	--	--	--	----------------------------------------------------------------

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	O tratamento com axicabtagene ciloleucel consiste numa dose única para perfusão que contém uma dispersão para perfusão de células T CAR positivas viáveis num saco de perfusão. A dose-alvo é de 2×10^6 células T CAR positivas viáveis por kg de peso corporal (intervalo: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ células/kg), com um máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg.
	Medicamento comparador	Posologias de acordo com RCM
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas e com formação em administração e controlo de doentes tratados com axicabtagene ciloleucel. Antes da perfusão de axicabtagene ciloleucel, deve estar disponível equipamento de emergência e, pelo menos, uma dose de tocilizumab para utilização no caso de síndrome de libertação de citocinas.
	Medicamento comparador	De acordo com o definido em RCM

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

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta global (resposta completa e resposta parcial)	6	Importante
Taxa de resposta completa	6	Importante
Tempo até próximo tratamento	6	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade por eventos adversos/relacionada com tratamento	9	Crítico
Eventos adversos grau 3 e 4	7	Crítico
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo ZUMA-5 (NCT03105336)²

O ensaio clínico NCT03105336 de fase 2, multicêntrico, sem ocultação e de braço único conduzido em 19 centros entre junho de 2017 e 30 de junho de 2021. O estudo incluiu 127 doentes com linfoma folicular (LF) em recaída ou refratário após ≥ 2 linhas de tratamento. Contudo, considerando o âmbito desta avaliação, à população diagnosticada com LF com ≥ 3 linhas de tratamento, o estudo incluiu a subpopulação de 75 doentes com LF com $\geq 3L$.

Foram incluídos adultos com ≥ 18 anos de idade com o diagnóstico histopatológico de LF, com a presença de, pelo menos, uma lesão mensurável de acordo com os critérios de Lugano, a terapêutica prévia deveria ter incluído um anticorpo anti-CD20 combinado com um agente alquilante, ausência de envolvimento do sistema nervoso central (SNC), ECOG 0 ou 1, função renal, hepática, pulmonar e cardíaca adequada e contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$; contagem absoluta de linfócitos $\geq 100/\mu\text{L}$; contagem absoluta de plaquetas $\geq 75.000/\mu\text{L}$. Os doentes foram excluídos se tivessem o diagnóstico histológico LF grau 3b, linfoma da zona do manto transformado, linfoma linfoplasmocítico, doença estável sem recidiva > 1 ano,

Yescarta (Axicabtagene ciloleucel)

após a realização da última terapêutica, realização prévia de transplante autólogo nos 6 meses anteriores ou transplante alogénico, realização prévia de terapêutica dirigida ao CD19, infecção viral, bacteriana ou fúngica ou história de infecção por VIH.

Os doentes recrutados realizaram uma série de procedimentos sequenciais. O primeiro passo consistiu na realização de leucaferese. Após a leucaferese, de acordo com o investigador procedeu-se a terapêutica *bridging* em doentes selecionados. Posteriormente os doentes realizaram quimioterapia de depleção linfocitária com ciclofosfamida 500 mg/m² e fludarabina 30 mg/m² nos dias -5, -4 e -3 e receberam o medicamento no dia 0. A resposta ao tratamento foi avaliada por PET na baseline, no 3^o, 6^o, 12^o, 15^o, 18^o e 24^o mês e posteriormente anualmente por PET ou TAC ou na suspeita de progressão de doença. Nos doentes que obtiveram CR ou PR ao 3^o mês e posteriormente tiveram progressão, poderiam efetuar um segundo curso de tratamento com quimioterapia de depleção linfocitária e infusão de axi-cel. O desenho do estudo ZUMA-5 está representado na Figura 1.

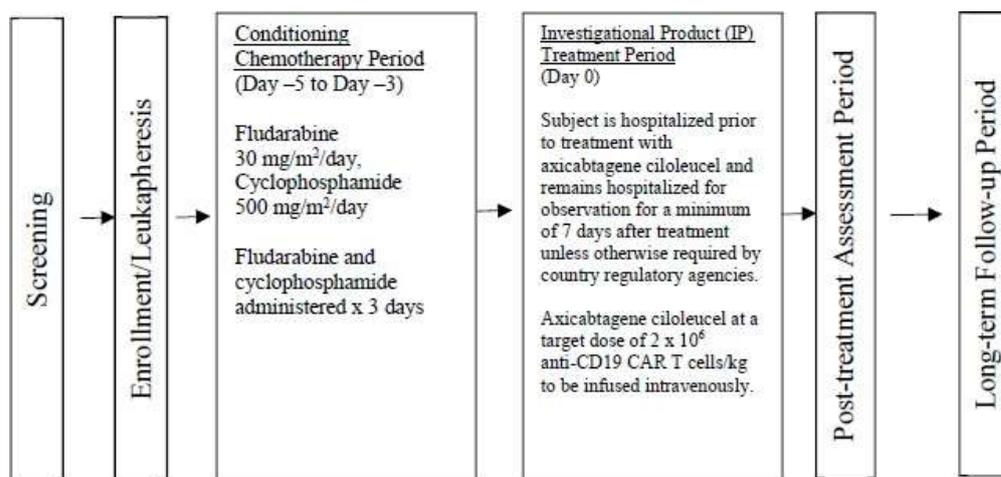


Figura 1. Esquema do estudo ZUMA-5.

O resultado primário foi a resposta objetiva (ORR) definida como a resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR), de acordo com a classificação de Lugano. Os resultados secundários incluíram taxa de CR, taxa de ORR e CR na população com ≥ 3 linhas terapêuticas, melhor resposta global, definida como CR, PR, doença estável, duração de resposta, sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência global (OS) e Tempo até início da terapêutica subsequente (TTNT).

As análises de eficácia e segurança foram efetuadas em populações específicas e pré-determinadas em protocolo, nomeadamente:

- População Full analysis set (FAS): inclui todos os doentes que entraram no estudo e realizaram leucaferese (ITT);
- População Safety analysis set (SAS): inclui todos os doentes que receberam axi-cel;
- População Inferential analysis set (IAS): inclui os primeiros 86 doentes consecutivos na população SAS com um período mínimo de seguimento.

Foram executadas 5 análises interinas de eficácia e segurança na população IAS. A análise primária teve por base um tamanho amostral estimado em 125 doentes com LF, dos quais pelo menos 80 doentes fariam parte da população IAS. Com base nesta amostra, obteve-se um poder de 93% para identificar diferenças entre uma terapia em estudo associada a uma ORR de 60% e uma terapêutica hipotética que permitisse obter uma ORR \leq 40%. As principais análises do estudo encontram-se descritas na tabela 3.

Tabela 3. Principais análises do estudo

Análise	Data de <i>cutoff</i>	Tempo mediano de seguimento, doentes LF
Mínimo 12 meses (primária)	12/03/2020	14,5 meses
Mínimo 18 meses	14/09/2020	20,34 meses
Mínimo 24 meses	31/03/2021	26,55 meses

Um total de 127 doentes foram recrutados, entre junho de 2017 e junho de 2021. Verificou-se que 75 doentes tinham sido tratados com \geq 3L (população FAS), dos quais 55 doentes tinham sido tratados com uma dose de axi-cel e com um seguimento mínimo de 24 meses (população IAS) (Quadro 1).

Quadro 1. Subpopulações de doentes

População ≥ 3L	Número de doentes
<i>Full analysis set (FAS)</i>	75
<i>Safety analysis set (SAS)</i>	73
<i>Inferential analysis set (IAS)</i>	55

À data de análise aos 24 meses, 2 doentes não realizaram quimioterapia de depleção linfocitária, 1 doente por nível de plaquetas inferior ao elegível e 1 doente por desistência. Dos doentes tratados com axi-cel, 17 doentes (23%) tinham cessado a participação por morte.

Quadro 2. Disposição dos doentes: população FAS ≥ 3L (análise aos 24 meses)

Descrição	População FAS ≥ 3L N=75
Doentes submetidos a leucaferese, n (%)	75 (100)
Doentes que receberam terapêutica <i>bridging</i>, n (%)	3 (4)
Doentes tratados com quimioterapia de depleção linfocitária, n (%)	73 (97)
Doentes que não foram tratados com quimioterapia de depleção linfocitária, n (%)	2 (3)
Outros motivos, n (%)	1 (1)
Não reportado, n (%)	1 (1)
Doentes tratados com axicabtagene ciloleucel, n (%)	73 (97)
Doentes tratados com axicabtagene ciloleucel que terminaram a participação no estudo, n (%)	17 (23)
Morte, n (%)	15 (20)
Decisão do investigador, n (%)	1 (1)
Perda para seguimento, n (%)	1 (1)

Quadro 3. Características clínico-demográficas dos doentes na baseline: populações FAS e IAS ≥ 3L

Característica	População FAS ≥ 3L N=75	População IAS ≥ 3L N=55
Idade mediana (mín.; máx.)	60,0 (34; 79)	62,0 (34; 79)
Sexo masculino, n (%)	47 (63)	35 (64)
Raça, n (%)		
Caucasiana	70 (93)	51 (93)
Negra ou afroamericana	1 (1)	1 (2)
Asiática	3 (4)	2 (4)
Outra	1 (1)	1 (2)
Pontuação estado funcional ECOG, n (%)		
0	44 (59)	32 (58)
1	31 (41)	23 (42)
Grau histológico, n (%)		
1	22 (29)	11 (20)
2	38 (51)	30 (55)
3a	15 (20)	14 (25)
Estadio da doença, n (%)		
I	3 (4)	2 (4)
II	7 (9)	6 (11)
III	34 (45)	25 (45)
IV	31 (41)	22 (40)
Doença com carga tumoral elevada^a, n (%)	43 (57)	30 (55)
Pontuação total FLIPI e categoria de risco, n (%)		
0-1 (Risco ligeiro)	11 (15)	9 (16)
2 (Risco intermédio)	30 (40)	20 (36)
3-5 (Risco elevado)	34 (45)	26 (47)
Doença refratária^b, n (%)	58 (77)	43 (78)
Doença recidivante^b, n (%)	17 (23)	12 (22)
Doença duplamente refratária^c, n (%)	18 (24)	17 (31)
Tempo até recidiva relativamente ao primeiro tratamento de imunoquimioterapia com agente anti-CD20^d, n (%)		
≥ 24 meses	31 (41)	22 (40)
< 24 meses	38 (51)	29 (53)
Número de linhas terapêuticas prévias, mediana	4	4
3 linhas, n (%)	30 (40)	17 (31)
4 linhas, n (%)	25 (33)	20 (36)
≥ 5 linhas, n (%)	20 (27)	18 (33)
Realização prévia de ASCT, n (%)	22 (29)	16 (29)

Tratamentos previamente administrados, n (%)		
Inibidores PI3K	30 (40)	22 (40)
Lenalidomida	28 (37)	20 (36)

3L: 3 linhas terapêuticas; ASCT: Transplante autólogo de células estaminais; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; FAS: *Full analysis set*;

FLIPI: *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; IAS: *Inferential analysis set*; PI3K: Inibidor da fosfatidilinositol 3-cinase.

a: Carga tumoral definida com base em qualquer um dos critérios estabelecidos pelo *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF).

b: Os doentes foram classificados como refratários ou recidivantes, respetivamente, se apresentaram progressão da doença ≤ 6 ou > 6 meses

após o término da terapêutica mais recente.

c: Os doentes foram classificados como duplamente refratários se apresentaram progressão da doença ≤ 6 meses após cada uma das primeiras 2 linhas de tratamento prévio.

d: Tempo até recidiva definido como o período entre o início da imunoquimioterapia com agente anti-CD20 e a progressão da doença; percentagens calculadas usando como denominador o número de doentes que efetuou esta terapêutica.

e: Incluiu os agentes rituximab, ofatumumab e obinutuzumab.

A proporção de doentes com desvios importantes ao protocolo foi de 19% dos doentes. A categoria mais frequente destes desvios foi denominada como ausência de informação. Apesar da ocorrência destes desvios, considerou-se que nenhum destes eventos afetou a integridade dos resultados do estudo ou a segurança dos doentes.

Eficácia

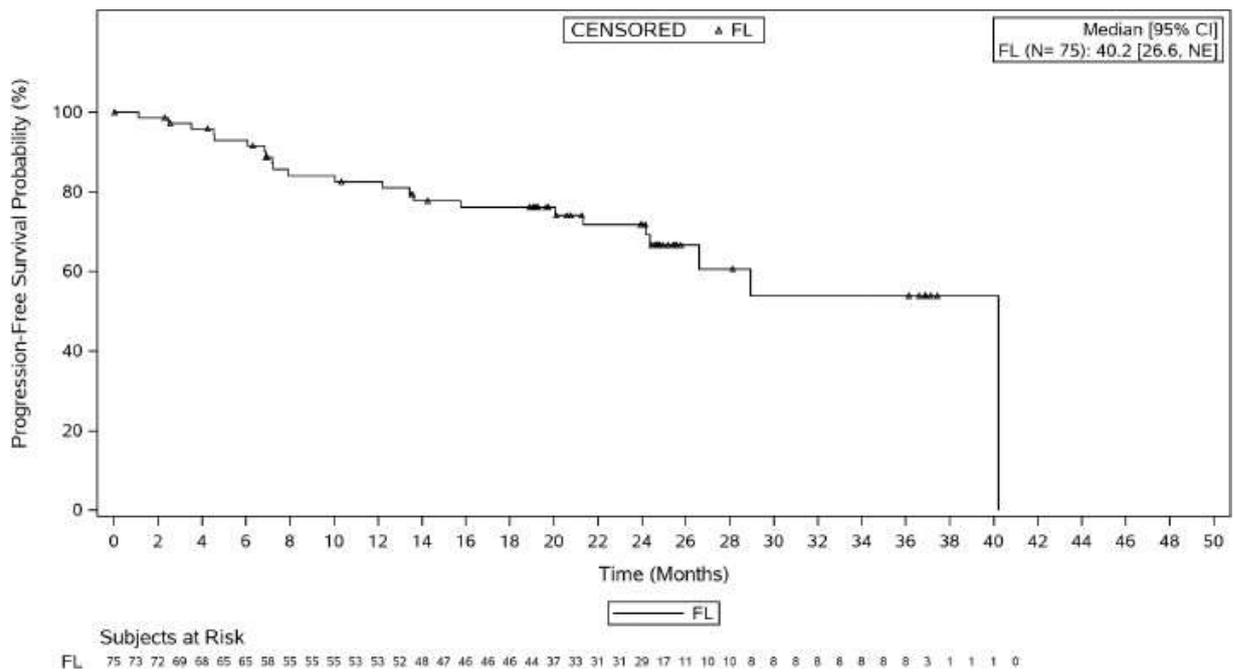
No que diz respeito à sobrevivência global, à data da última análise (24 meses), registaram-se 21% de mortes na população FAS $\geq 3L$, não tendo sido alcançada a mediana da OS (IC 95%: 40,2 a não estimável [NE]) após um seguimento mediano de 29,7 meses. Na população IAS também não foi alcançada a mediana de OS (IC 95%: 39,6 a NE) e a taxa de OS estimada aos 24 meses aproximada (79,8; IC 95%: 66,5 a 88,3). Contudo, é importante salientar que os dados de sobrevivência global recolhidos compreendem apenas 16 eventos, pelo que é considerado que os resultados obtidos nesta análise são imaturos. (Quadro 4 e Figura 2). Foram obtidos resultados semelhantes na análise da população IAS e em análises de sensibilidade usando uma fórmula-g paramétrica.

24 meses foi de 61,3% (IC 95%: 46,0 a 73,5). Deve-se destacar que os dados de sobrevivência livre de progressão recolhidos na população FAS compreendem apenas 23 eventos, pelo que é considerado que os resultados obtidos nesta análise são imaturos.

Quadro 5. Resultados de sobrevivência livre de progressão: populações FAS e IAS ≥ 3L, análise aos 12 e 24 meses

	Análise 12 meses (12/03/2020)		Análise 24 meses (31/03/2021)	
	População FAS ≥ 3L N=75	População IAS ≥ 3L N=53	População FAS ≥ 3L N=75	População IAS ≥ 3L N=55
Eventos de progressão ou morte, n (%)	-	-	23 (31)	-
PFS mediana, meses (IC 95%)	NA (24,2; NE)	NA (23,5; NE)	40,2 (26,6; NE)	28,0 (23,5; NE)
Taxa de PFS, % (IC 95%)				
6 meses	-	-	93,0 (83,9; 97,0)	-
12 meses	-	-	82,5 (71,2; 89,7)	-
18 meses	-	-	76,1 (64,0; 84,7)	-
24 meses	-	-	71,8 (58,6; 81,4)	61,3 (46,0; 73,5)

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão (população FAS ≥ 3L, análise aos 24 meses)



Relativamente à taxa de resposta global (resposta completa e resposta parcial), na população FAS, na análise aos 12 meses, apresentavam resposta global 68/75 doentes (91%) e na análise aos 24 meses, 68/75 doentes (91%) e na população IAS, na análise aos 12 meses, apresentavam resposta global 50/53 doentes (94%) e na análise aos 24 meses 52/55 doentes (95%). Os resultados da análise da taxa de resposta global, estão descritas no Quadro 6.

Quadro 6. Taxa de resposta global: populações FAS e IAS ≥ 3L, análise aos 12 e 24 meses

	Análise 12 meses (12/03/2020)		Análise 24 meses (31/03/2021)	
	População FAS ≥ 3L N=75	População IAS ≥ 3L N=53	População FAS ≥ 3L N=75	População IAS ≥ 3L N=55
Resposta global (ORR), n (%)	68 (91)	50 (94)	68 (91)	52 (95)
Vs. TC, valor-p	-	<0,0001	-	<0,0001

Sobre a taxa de resposta completa, na população FAS e IAS, a análise aos 12 meses, apresentavam resposta completa 58/75 doentes (77%) e 42/53 doentes (79%), respetivamente e aos 24 meses, 58/75 doentes (77%) e 43/55 doentes (78%), respetivamente. O valor-p obtido nesta análise foram superiores ao pré-estabelecido em protocolo (p<0.0001) (Quadro 7).

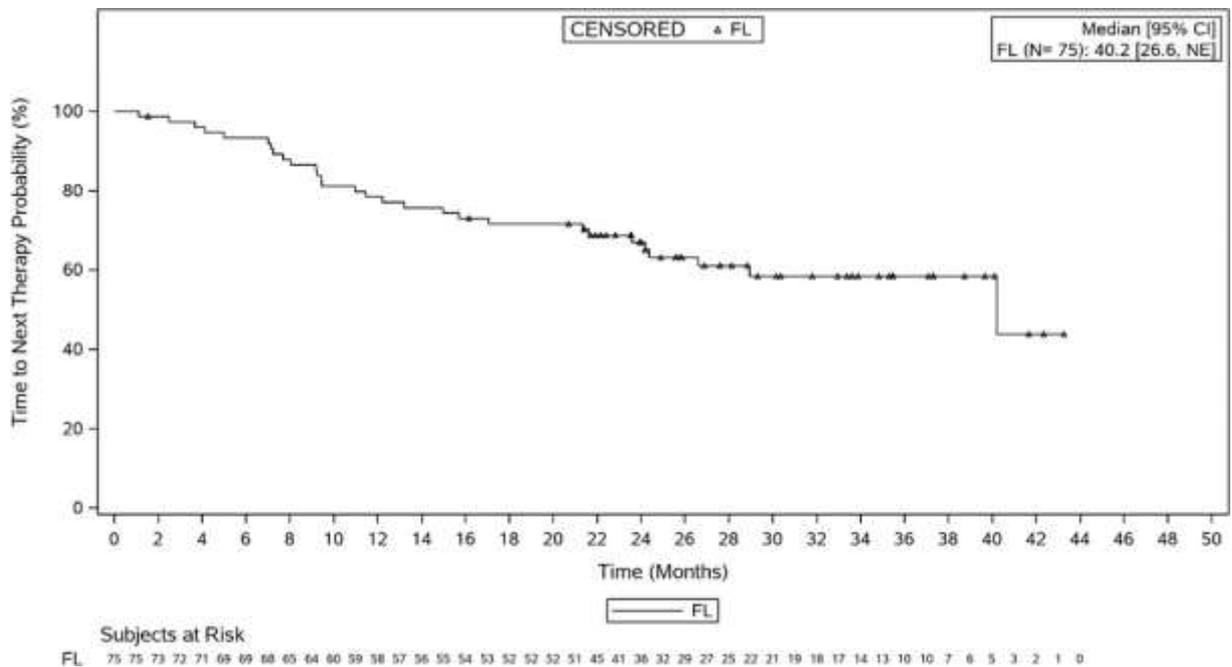
Quadro 7. Taxa de resposta completa: populações FAS e IAS ≥ 3L, análise aos 12 e 24 meses

	Análise 12 meses (12/03/2020)		Análise 24 meses (31/03/2021)	
	População FAS ≥ 3L N=75	População IAS ≥ 3L N=53	População FAS ≥ 3L N=75	População IAS ≥ 3L N=55
Resposta completa (CR), n (%)	58 (77)	42 (79)	58 (77)	43 (78)
Vs. TC, valor-p	-	<0,0001	-	<0,0001

FAS: *Full analysis set*; IAS: *Inferential analysis set*; TC: Taxa de controlo pré-estabelecida (≤15% para resposta global).

Relativamente ao tempo até próximo tratamento, na população FAS e IAS, na análise aos 24 meses, observaram-se 29/75 eventos novo tratamento (39%). A mediana de tempo até novo tratamento 40,2 meses (IC 95%:26,6 a NE) (Figura 4)

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para o tempo até início de terapêutica subsequente (população FAS ≥ 3L, análise aos 24 meses)



A análise de segurança do estudo incluiu todos os doentes na população SAS LF global, o qual incluiu 124 doentes diagnosticados com LF, dos quais 73 doentes tinham sido tratados com $\geq 3L$ (Quadro 8).

Quadro 8. Eventos adversos na população SAS LF global (análise aos 18 meses)

	População SAS N=124
Doentes com ≥ 1 EA, n (%)	123 (99)
Doentes com ≥ 1 EART, n (%)	118 (95)
Doentes com ≥ 1 EA grau ≥ 3 , n (%)	105 (85)
Doentes com ≥ 1 EART grau ≥ 3 , n (%)	71 (57)
Doentes com EA grau 5, n (%)	3 (2)
Doentes com EART grau 5, n (%)	1 (1)
Doentes com ≥ 1 EA grave, n (%)	57 (46)
Doentes com ≥ 1 EART grave, n (%)	38 (31)
Doentes com EA de especial interesse, n (%)	
Síndrome de libertação de citocinas	97 (78)
EA neurológicos	70 (56)
Citopénias	91 (73)
Infeções	64 (52)
Hipogamaglobulinémia	24 (19)

A incidência global de eventos adversos (EA) foi de 99%. As maiores incidências de EA dizem respeito aos eventos relacionados com o local da administração de axi-cel (91%), à febre (83%), síndrome de libertação de citocinas (78%), do foro neurológico (73%) e gastrointestinal (71%), hipotensão (48%) e cefaleias (44%).

Relativamente aos eventos adversos graves, os EA mais comuns na população SAS de grau ≥ 3 foi de 85%. Os eventos mais frequentes foram neutropenia (35%), anemia (23%), EA neurológicos (56%), sendo os mais frequentes o tremor (29%), estado confusional (23%), encefalopatia (19%) e afasia (13%) e a síndrome de libertação de citocinas (6%), tendo 1 evento fatal

Mortalidade

À data de análise aos 18 meses, ocorreram 3 mortes. Um doente por síndrome de libertação das citocinas, um com progressão de doença e um doente com paragem cardiopulmonar após dissecação da aorta.

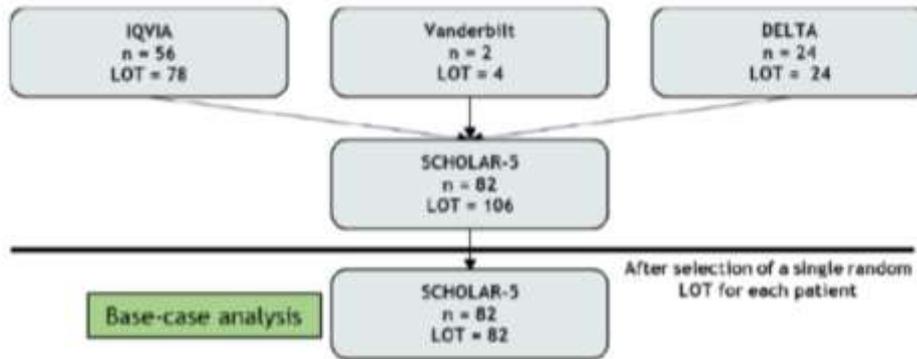
Estudo SCHOLAR-5³

Trata-se de um estudo de índole observacional, retrospectivo e multicêntrico (incluindo um centro clínico Português), que teve como objetivo a definição e descrição das características clínico-demográficas de uma coorte de interesse como cenário-base (doentes adultos com LF em recidiva ou refratários, previamente tratados com ≥ 3 linhas terapêuticas) e a recolha dos respetivos dados de eficácia.

Os critérios de inclusão e exclusão do estudo SCHOLAR-5 foram similares aos aplicados no estudo ZUMA-5, com o propósito de pré-selecionar uma coorte de doentes que pudesse ser utilizada como controlo histórico na comparação indireta.

A coorte do cenário-base do estudo SCHOLAR-5 foi construída com recurso aos doentes identificados e selecionados de bases de dados da IQVIA (n=56) e do *Vanderbilt University Medical Center* (n=2). Adicionalmente, por forma a obter um maior poder estatístico, também foram incluídos os doentes elegíveis que participaram no ensaio clínico DELTA e que efetuaram terapêutica subsequente à intervenção do respetivo estudo (idelalisib) (n=24). Os doentes identificados nas bases de dados deveriam ter iniciado uma 3ª linha terapêutica após a data de aprovação do tratamento com idelalisib (23/07/14), por forma a capturar esta alteração na abordagem terapêutica dos doentes com LF R/R. A extração de informação destes doentes resultou na existência de múltiplas linhas de tratamento disponíveis para cada doente. Foi realizado um estudo de simulação para testar e validar diversas metodologias neste contexto, com o propósito de assegurar um equilíbrio entre os tratamentos anteriores efetuados pela população dos estudos SCHOLAR-5 e ZUMA-5, e optou-se pela seleção de uma única linha de tratamento aleatória para cada um dos doentes (ver figura 4).

Figura 4. Número de doentes e linhas terapêuticas usadas no cenário-base (estudo SCHOLAR-5)



LOT: Linha de tratamento.

Fonte: Gilead, data on file.

Os tratamentos selecionados para a coorte de cenário-base encontram-se discriminados no quadro 9:

Quadro 9: Tratamentos índice efetuados pela coorte do cenário-base do estudo SCHOLAR-5

Tratamento	Número de doentes
Terapia experimental	20
Agente anti-CD20 + bendamustina	13
Outra quimioterapia	7
Inibidor PI3K	7
Agente imunomodulador	6
alloSCT	5
Agente anti-CD20 + quimioterapia alquilante	5
Agente anti-CD20 + outra quimioterapia	5
Agente anti-CD20 + quimioterapia tipo CHOP	3
ASCT	2
Radioimunoterapia	2
SCT (outro)	2
Quimioterapia alquilante	1
Inibidor da tirosina cinase de Bruton	1
Agente anti-CD20 + quimioterapia à base de fludarabina	1
Agente anti-CD20 + agente imunomodulador	1
Fludarabina	1

alloSCT: Transplante alogênico de células estaminais; ASCT: Transplante autólogo de células estaminais; CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; PI3K: Fosfatidilinositol 3-cinase; SCT: Transplante de células estaminais.

Pela análise do quadro e atendendo às suas características, não foi recolhida evidência suficiente respeitante à subpopulação de utentes com LF R/R previamente tratados com $\geq 3L$ e elegíveis para alotransplante. A restante análise refere-se à comparação estabelecida para a subpopulação 1.

Comparação indireta ajustada para avaliar a eficácia de Axicabtagene ciloleucel versus coorte de cuidados padrão – Análise comparada do estudo ZUMA-5 e estudo SCHOLAR-5

A coorte do estudo SCHOLAR-5 foi comparada com os doentes do estudo ZUMA-5:

- População do estudo SCHOLAR-5 (n=82) vs. população FAS previamente tratada com $\geq 3L$ (n=75) do estudo ZUMA-5;
- População do estudo SCHOLAR-5 (n=82) vs. população IAS previamente tratada com $\geq 3L$ (n=55) do estudo ZUMA-5 (a qual foi seguida a partir da data da infusão de Axicabtagene ciloleucel na qual se baseou o último cut off do estudo, compreendendo um tempo mínimo de seguimento de 24 meses)

As populações dos estudos SCHOLAR-5 e ZUMA-5 apresentavam diferenças significativas entre si ao nível de várias características clínico-demográficas na *baseline*. Foram calculados valores de propensão para cada doente, os quais representam a probabilidade de alocação a um determinado tratamento com base nas suas características (covariáveis), sendo estes calculados através de regressões logísticas. De seguida, estes valores foram utilizados para ajustar as populações de ambos os estudos para as suas características na *baseline*, recorrendo ao método de ponderação *Standardized mortality ratio weighting* (SMR). Desta forma, os doentes do estudo SCHOLAR-5 com características similares à população ZUMA-5 adquirem um maior peso na análise estatística. As covariáveis utilizadas e sua importância/priorização encontram-se no quadro 10. Após esta ponderação verificou-se uma melhoria do perfil de características clínico-demográficas com equiparação entre os dois estudos, resultando numa redução para 74 utentes elegíveis ($FAS_{\geq 3L}$) e 54 utentes elegíveis ($IAS_{\geq 3L}$) no estudo SCHOLAR-5.

Quadro 10: Covariáveis de prognóstico selecionadas por grau de prioridade

Covariáveis	Prioridade (ranking)
Doença progressiva ≤ 24 meses após início do tratamento anti-CD20 + quimioterapia	Alta (1)
Número de linhas terapêuticas prévias	Alta (2)
Doença recidivante vs. refratária à data index	Alta (3)
Transplante de células estaminais (SCT) prévio	Alta (4)
Tempo face à última terapêutica	Média (1)
Melhor resposta à última terapêutica	Média (2)
Tumor <i>Bulk</i> (diâmetro da maior lesão)	Média (3)
Idade	Média (4)
Realização prévia de fármaco anti-CD20 + agente alquilante	Média (5)

Medidas de resultado

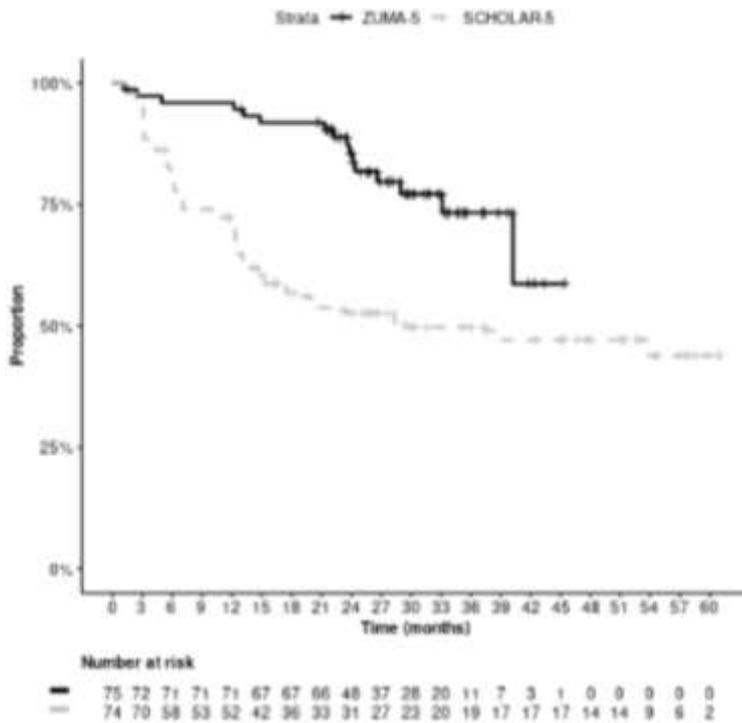
A análise do quadro 11 e figura 5 permite inferir que até aos 6 meses e após os 39 meses de seguimento não se identificam diferenças na **sobrevivência global**. No período intermédio, a comparação sugere que o fármaco em análise se encontra associado a uma redução do risco de morte de 65% comparativamente a REM (Hazard ratio [HR]=0,35; IC 95%: 0,18a 0,66, p=0,0010).

Quadro 11: Sobrevivência global - comparação indireta entre a população FAS>3L do estudo ZUMA-5 e a coorte SCHOLAR-5 (taxas estimadas).

Month	SCHOLAR-5	ZUMA-5	Absolute risk reduction (95% CI)	p-value
3	94.8 (89.7, 99.9)	97.3 (89.7, 99.3)	-2.5 (-8.8, 3.8)	0.4357
6	80.9 (69.2, 92.7)	96.0 (88.0, 98.7)	-15.0 (-27.6, -2.5)	0.0195
9	74.0 (60.3, 87.7)	96.0 (88.0, 98.7)	-22.0 (-36.4, -7.5)	0.0031
12	72.3 (58.5, 86.2)	96.0 (88.0, 98.7)	-23.6 (-38.2, -9.1)	0.0016
15	60.5 (45.8, 75.2)	91.9 (82.8, 96.3)	-31.4 (-47.3, -15.4)	0.0002
18	56.9 (42.2, 71.5)	91.9 (82.8, 96.3)	-35.0 (-51.0, -19.1)	<0.0001
21	53.8 (39.2, 68.5)	91.9 (82.8, 96.3)	-38.0 (-54.0, -22.1)	<0.0001
24	52.7 (38.1, 67.4)	85.5 (74.6, 91.9)	-32.8 (-49.7, -15.8)	0.0002
27	52.7 (38.1, 67.4)	79.7 (67.3, 87.8)	-27.0 (-44.8, -9.2)	0.0033
30	49.7 (34.9, 64.6)	77.2 (64.0, 86.1)	-27.5 (-45.9, -9.0)	0.0038
33	49.7 (34.9, 64.6)	77.2 (64.0, 86.1)	-27.5 (-45.9, -9.0)	0.0038
36	49.7 (34.9, 64.6)	73.3 (58.2, 83.7)	-23.6 (-43.2, -4.0)	0.0185
39	47.1 (32.2, 62.0)	73.3 (58.2, 83.7)	-26.2 (-45.9, -6.6)	0.0092
42	47.1 (32.2, 62.0)	58.7 (27.5, 80.2)	-11.6 (-43.2, 20.0)	0.4705
45	47.1 (32.2, 62.0)	58.7 (27.5, 80.2)	-11.6 (-43.2, 20.0)	0.4705
48	47.1 (32.2, 62.0)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	-
51	47.1 (32.2, 62.0)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	-
54	43.8 (28.1, 59.6)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	-
57	43.8 (28.1, 59.6)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	-
60	43.8 (28.1, 59.6)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	-

CI: intervalo de confiança; NA: Não atribuído.

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global: comparação indireta entre a população FAS ≥ 3L do estudo ZUMA-5 e a coorte SCHOLAR-5



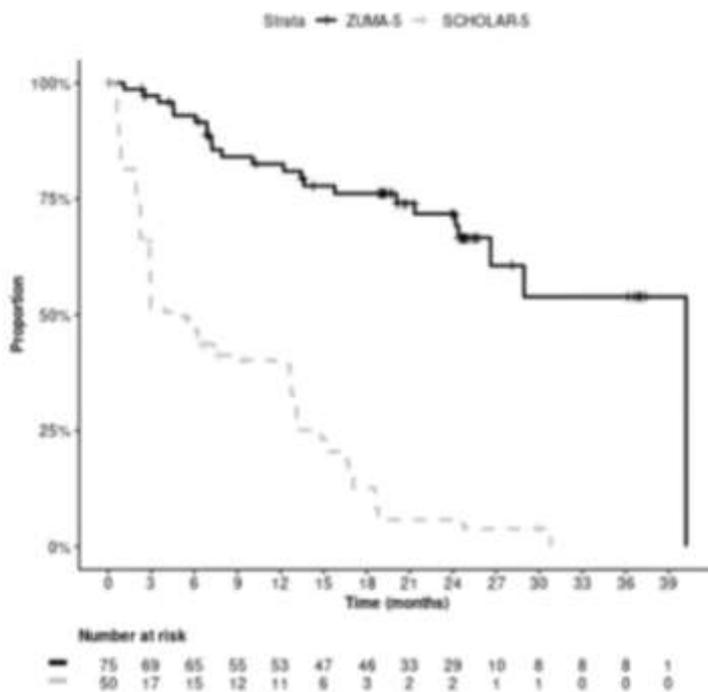
Relativamente à **sobrevivência livre de progressão**, a análise do quadro 12 e figura 6 permitem inferir o fármaco foi associado a uma redução de 81% no risco de progressão da doença, quando comparado com REM (HR=0,19, IC 95%: 0,11a 0,33, p<0,0001).

Quadro 12: Sobrevivência livre de progressão - comparação indireta entre a população FAS>3L do estudo ZUMA-5 e a coorte do estudo SCHOLAR-5

Month	SCHOLAR-5	ZUMA-5*	Absolute risk reduction (95% CI)	p-value
3	51.4 (31.3, 71.6)	97.2 (89.4, 99.3)	-45.8 (-66.3, -25.3)	<0.0001
6	46.7 (27.1, 66.3)	93.0 (83.9, 97.0)	-46.2 (-66.7, -25.8)	<0.0001
9	40.2 (21.3, 59.1)	84.1 (73.0, 90.8)	-43.9 (-64.7, -23.1)	0.0001
12	39.2 (20.4, 58.0)	82.5 (71.2, 89.7)	-43.3 (-64.2, -22.4)	0.0001
15	23.3 (8.0, 38.6)	77.8 (65.8, 86.0)	-54.5 (-72.8, -36.2)	<0.0001
18	12.6 (1.2, 24.0)	76.1 (64.0, 84.7)	-63.5 (-78.9, -48.2)	<0.0001
21	5.7 (-0.5, 12.0)	74.1 (61.5, 83.1)	-68.3 (-80.9, -55.8)	<0.0001
24	5.7 (-0.5, 12.0)	71.8 (58.6, 81.4)	-66.0 (-79.0, -53.0)	<0.0001
27	3.8 (-1.6, 9.3)	60.6 (42.7, 74.4)	-56.7 (-73.8, -39.6)	<0.0001
30	3.8 (-1.6, 9.3)	53.8 (33.5, 70.4)	-50.0 (-69.9, -30.1)	<0.0001
33	NA (NA, NA)	53.8 (33.5, 70.4)	NA (NA, NA)	-
36	NA (NA, NA)	53.8 (33.5, 70.4)	NA (NA, NA)	-
39	NA (NA, NA)	53.8 (33.5, 70.4)	NA (NA, NA)	-

CI: Intervalo de confiança; NA: Não atingido.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão: comparação indireta entre a população FAS ≥ 3L do estudo ZUMA-5 e a coorte SCHOLAR-5



Relativamente à taxa de resposta global, a comparação entre a população FAS ≥ 3L do estudo ZUMA-5 e a coorte SCHOLAR-5 derivou taxas de ORR de 90,7% e 41,6% (respetivamente), uma diferença que

Yescarta (Axicabtagene ciloleucel)

sugere que os doentes tratados com o fármaco têm uma possibilidade aproximadamente 14 vezes superior de alcançar resposta global comparativamente aos doentes tratados com REM (Odds ratio [OR]=13,62; IC95%: 5,09 a 36,45, p<0,001) (Quadro 13).

Quadro 13: Taxa de resposta global: comparação indireta entre a população FAS ≥ 3Ldo estudo ZUMA-5 e a coorte SCHOLAR-5

		SCHOLAR-5 (n=74)	ZUMA-5 (n=75)	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Objective response	Yes	31 (41.6%)	68 (90.7%)	13.62 (5.09, 36.45)	<0.001
	No	43 (58.4%)	7 (9.3%)		

CI: intervalo de confiança.

Sobre a taxa de resposta completa, a comparação entre a população FAS ≥ 3Ldo estudo ZUMA-5 e a coorte SCHOLAR-5 derivou taxas de CR de 77,3% e 21,9% na coorte SCHOLAR-5), pelo que é estimado que o fármaco esteja associado a uma chance cerca de 12 vezes superior de obtenção desta resposta comparativamente a REM (OR=12,17; IC 95%: 5,21 a 28,45, p<0,001).

A comparação entre a população FAS ≥ 3Ldo estudo ZUMA-5 e a coorte SCHOLAR-5 derivou taxas de CR de 77,3% e 21,9% na coorte SCHOLAR-5), pelo que é estimado que o fármaco esteja associado a uma chance cerca de 12 vezes superior de obtenção desta resposta comparativamente a REM (OR=12,17; IC 95%: 5,21 a 28,45, p<0,001) (Quadro 14).

Yescarta (Axicabtagene ciloleucel)

Quadro 14: Taxa de resposta completa: comparação indireta entre a população FAS ≥ 3 do estudo ZUMA-5 e a coorte SCHOLAR-5

		SCHOLAR-5 (n=74)	ZUMA-5 (n=75)	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Complete response	Yes	16 (21.9%)	58 (77.3%)	12.17 (5.21, 28.45)	<0.001
	No	58 (78.1%)	17 (22.7%)		

CI: intervalo de confiança.

Análise da população IAS e análises de sensibilidade com estimação dos IC 95% através de 3 metodologias distintas assim como a estimativa do efeito do tratamento com recurso à combinação da metodologia Inverse probability of treatment weights (IPTW) com uma fórmula-g paramétrica (método duplamente robusto) mostraram resultados semelhantes.

Medidas de segurança

Não foi realizada análise comparativa indireta referente a qualidade de vida (eficácia) e de medidas de segurança.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) foi analisado face às alternativas comparadoras disponíveis, para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, Yescarta (Axicabtagene ciloleucel), os dados comparativos indiretos fornecidos permitem sugerir que, no período entre os 6 meses e os 39 meses de seguimento, a intervenção se encontra associada a uma redução do risco de morte de 65% comparativamente a REM (Hazard ratio [HR]=0,35; IC 95%: 0,18 a 0,66, p=0,0010). Esta comparação indireta foi realizada com 17 linhas de tratamento diferentes. Não foram analisadas medidas de segurança nem foi possível comparar com transplante autólogo. Não foi mostrado benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança.

Os dados de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão são imaturos. Não foi mostrado benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança. Não foi possível comparar com transplante autólogo.

Observaram-se eventos adversos em 99% dos doentes do grupo Axicabtagene ciloleucel. Os eventos adversos graves mais frequentes foram neutropenia (35%), anemia (23%), EA neurológicos (56%), e a síndrome de libertação de citocinas (6%), tendo sido um evento fatal. Não foi realizada análise comparativa indireta de medidas segurança.

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 de comparação indirecta relevante.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado, como consequência do desenho do estudo (estudo observacional) e da imaturidade dos resultados de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão.

Contudo, a certeza da evidência foi aumentada em um nível para a medida de resultado “mortalidade”, dada a magnitude da redução do risco relativo (0,5 e 0,2).

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

Avaliou-se o benefício adicional de YESCARTA (Axicabtagene ciloleucel) no “tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário após três ou mais linhas de terapêutica sistêmica”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Axicabtagene ciloleucel em duas subpopulações de doentes, nomeadamente os doentes tratados com um regime à escolha do médico que poderia incluir qualquer um dos seguintes regimes: Idelalisib e/ou DHAP e/ou ESHAP e/ou ICE ± rituximab) e os doentes potencialmente elegíveis para transplante autólogo.

O TAIM submeteu um estudo de comparação indireta, ajustada, não ancorada, entre dois estudos de braço único, o estudo ZUMA-5 (Axicabtagene ciloleucel) e o estudo SCHOLAR-5 (tratamento padrão). Estes dois estudos incluíram doentes adultos com linfoma folicular em recaída e refratário após pelo menos três terapêuticas anteriores. Este estudo de comparação indireta foi considerado relevante para a presente avaliação. Trata-se de um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta (comparação indireta entre tratamentos, ajustada, não ancorada) os resultados do estudo ZUMA-5 (75 doentes tratados com ≥ 3 linhas terapêuticas na análise FAS – “full analysis set”) com um grupo seleccionado de doentes do estudo observacional SCHOLAR-5, usando dados individuais dos dois estudos.

No que diz respeito aos dados de sobrevivência global no estudo ZUMA-5, à data da última análise (24 meses), registaram-se 21% de mortes na população FAS $\geq 3L$, não tendo sido alcançada a mediana da OS após um seguimento mediano de 29,7 meses. Na população IAS também não foi alcançada a mediana de OS. É importante salientar que os dados de sobrevivência global recolhidos compreendem apenas 16 eventos, pelo que é considerado que os resultados obtidos nesta análise são imaturos.

Relativamente à sobrevivência livre de progressão, na população FAS, na data de corte, observaram-se 23/75 eventos sobrevivência livre de progressão (31%). A mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 40,2 meses (IC 95%: 26,6 a NE) e a taxa de PFS aos 12 e 24 meses foi de 82,5% (IC 95%: 71,2 a 89,7) e 71,8% (IC 95%: 58,6 a 81,4), respetivamente. Na população IAS, na data de corte, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 28 meses (IC 95%: 23,5 a NE) e a taxa de PFS aos 24 meses foi

de 61,3% (IC 95%: 46,0 a 73,5). Deve-se destacar que os dados de sobrevivência livre de progressão recolhidos na população FAS compreendem apenas 23 eventos, pelo que é considerado que os resultados obtidos nesta análise são imaturos.

A incidência global de eventos adversos (EA) no estudo ZUMA-5 foi de 99%. As maiores incidências de EA dizem respeito aos eventos relacionados com o local da administração de axi-cel (91%), à febre (83%), síndrome de libertação de citocinas (78%), do foro neurológico (73%) e gastrointestinal (71%), hipotensão (48%) e cefaleias (44%). Os eventos adversos graves mais frequentes foram neutropenia (35%), anemia (23%), EA neurológicos (56%), sendo os mais frequentes o tremor (29%), estado confusional (23%), encefalopatia (19%) e afasia (13%) e a síndrome de libertação de citocinas (6%), tendo 1 evento fatal.

Foi feito um ajustamento por pontuações de propensão para as seguintes covariáveis: Doença progressiva \leq 24 meses após início do tratamento anti-CD20 + quimioterapia, Número de linhas terapêuticas prévias, Doença recidivante vs. refratária à data índice, Transplante de células estaminais (SCT) prévio, Tempo face à última terapêutica, Melhor resposta à última terapêutica, Tumor Bulk (diâmetro da maior lesão), Idade e realização prévia de fármaco anti-CD20 + agente alquilante.

Em termos de eficácia comparativa, Axicabtagene ciloleucel, em comparação com tratamento padrão, sugere benefício adicional em relação a sobrevivência global (redução do risco de morte de 65% comparativamente a REM (Hazard ratio [HR]=0,35; IC 95%: 0,18a 0,66, $p=0,0010$), sobrevivência livre de progressão (HR=0,19, IC 95%: 0,11a 0,33, $p<0,0001$), taxa de resposta global (Odds ratio [OR]=13,62; IC95%: 5,09a 36,45, $p<0,001$), e taxa de resposta completa (OR=12,17; IC 95%: 5,21 a 28,45, $p<0,001$), e não mostrou benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança. Não foi possível comparar com transplante autólogo, no subgrupo de doentes elegíveis.

De notar que este tipo de evidência (comparações indiretas ajustadas, não ancoradas) sofre de elevado risco de viés. Uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. Não obstante o uso de pontuações de propensão para ajuste a possibilidade de viés não medido é elevada e está associado a incerteza nas comparações efetuadas de difícil quantificação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de Axicabtagene ciloleucel em relação a terapêutica padrão, em doentes não elegíveis para transplante autólogo.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento axicabtagene ciloleucel (AXI-CEL) no tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário (R/R) após três ou mais linhas de quimioterapia prévia e não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (ASCT).

O comparador foi o regime à escolha do médico (REM). No que diz respeito à composição dos tratamentos-índice efetuados pela população do SCHOLAR-5 (ver abaixo) e que representam o comparador, verificou-se que 32,9% dos doentes foram tratados com imunoquimioterapia contendo um agente anti-CD20 associado a diversos agentes ou regimes quimioterapêuticos, sendo o mais frequente a associação com bendamustina. Outros tratamentos incluíram a terapia com agentes experimentais (24,4%) (considerada pelos clínicos como adequada e representativa da prática clínica nesta linha terapêutica), outras quimioterapias e inibidores do PI3K (8,5% em cada), e agentes imunomoduladores (7,3%). A comparação de efetividade foi realizada com base no regime terapêutico comparador do estudo SCHOLAR-5.

No entanto, na medição dos custos, foram inquiridos peritos portugueses relativamente à prática clínica. Foram identificadas várias terapêuticas para esta indicação, sendo as mais comuns a combinação rituximab-ciclofosfamida, clorambucilo + prednisolona, e radioterapia de baixa dose + rituximab. Assim, os custos do comparador foram medidos com base nestes regimes utilizados em Portugal, assumindo que a sua efetividade seria igual à medida no estudo SCHOLAR-5.

O estudo baseou-se num modelo de sobrevivência fracionada que incorpora três estádios de saúde mutuamente exclusivos: doença livre de progressão (PFS), doença progressiva (PD) e morte. A modelização inicia com todos os doentes no estadio PFS; em cada ciclo, os doentes podem permanecer no mesmo estadio, transitar para o estadio PD, ou morrer. Já os doentes no estadio PD podem permanecer no mesmo estadio ou morrer, não havendo possibilidade de regressão da doença. O efeito terapêutico foi medido através da combinação do ensaio clínico de braço único ZUMA-5 (AXI-CEL) e do estudo observacional de coorte SCHOLAR-5 (REM). Considerando a ausência de ensaios

clínicos comparativos diretos, a avaliação farmacoterapêutica face ao REM apenas pode ser efetuada recorrendo a comparações indiretas. Desta forma, o estudo SCHOLAR-5, observacional, retrospectivo e multicêntrico, teve como objetivo a definição e descrição das características clínico-demográficas de uma coorte de interesse como cenário-base (doentes adultos com LF R/R, previamente tratados com 4L+, não elegível para ASCT). Atendendo às diferenças nas características clínico-demográficas na *baseline* existentes entre as populações dos estudos SCHOLAR-5 e ZUMA-5, procedeu-se à aplicação de metodologias que permitissem o ajustamento das diferenças observadas (nomeadamente o método de ponderação *standardized mortality ratio weighting*). Assim, o efeito de tratamento de AXI-CEL e REM foi avaliado em termos de OS e de PFS, com base na comparação indireta utilizando os estudos ZUMA-5 e SCHOLAR-5, tal como constante da recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS. Foram estimadas curvas paramétricas para extrapolar dos dados de OS e de PFS, para os dois braços de forma separada. As curvas foram selecionadas de acordo com os métodos habituais (critérios AIC/BIC e inspeção visual).

Foi assumida uma hipótese de cura no braço AXI-CEL, nomeadamente, foram assumidos 40% dos doentes refratários livres de evento após 5 anos. Foi, no entanto, aplicado um ajustamento na mortalidade da população geral utilizada nesta população, no sentido de um maior risco de morte em remissão (ajustamento baseado na literatura).

O modelo considerou eventos adversos (EA) severos (grau igual ou superior a 3) do ensaio ZUMA-5 para o braço AXI-CEL, e ainda dois EA adicionais reportados no ensaio ZUMA-5: síndrome de libertação de citocinas CAR-T e pneumonia. Adicionalmente, no braço REM consideraram-se também os EA graves (grau \geq 3) de diarreia e reação relacionada com a infusão. Por simplificação, foi assumido que os EA ocorriam no ciclo inicial.

Os dados de qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) basearam-se em evidência recolhida através de uma revisão sistemática da literatura. Foram identificadas duas fontes com utilidades por estágio de saúde (pré e pós-progressão) para a população de doentes com LNH indolente. Estes dois artigos utilizaram dados do mesmo estudo, que utilizou o EQ-5D-3L e incluiu 222 doentes de 8 centros no Reino Unido. Os valores foram ajustados pelo sexo e a idade.

A quantificação de recursos consumidos foi estimada com recurso a um painel de peritos. A seleção dos peritos teve como base a categorização dos centros clínicos pelo número de doentes admitidos com diagnóstico de LF em 2018 (de acordo com a BDMH), tendo sido selecionados 5 centros que representam, juntos, 50% dos casos. Foram considerados internamentos, consultas, idas às urgências,

MCDT e outras medicações. Os custos unitários dos recursos de saúde foram obtidos com base em fontes oficiais.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão e que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devido ao RCEI elevado e marcado por uma forte incerteza. Esta incerteza prende-se com a medição da efetividade a longo prazo, medida com base num ensaio de duração curta e em comparação com um registo para uma população diferente, e com uma hipótese de cura questionável. Assim, o financiamento do tratamento apenas deverá ser condicional a 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

Avaliou-se o benefício adicional de Axicabtagene ciloleucel no “tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário após três ou mais linhas de terapêutica sistémica”.

Concluiu-se que existe indicação de benefício adicional de Axicabtagene ciloleucel em relação a terapêutica padrão, em doentes não elegíveis para transplante autólogo.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo de comparação indireta, ajustada, não ancorada, entre dois estudos de braço único que incluíram doentes adultos com linfoma folicular em recaída e refratário após pelo menos três terapêuticas anteriores, o estudo ZUMA-5 (Axicabtagene ciloleucel) e o estudo SCHOLAR-5 (tratamento padrão), que sugere benefício adicional de (Axicabtagene ciloleucel) em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, e taxa de resposta completa. Os dados de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão são imaturos. Não foi mostrado benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança. Não foi possível comparar com transplante autólogo, no subgrupo de doentes elegíveis.

Observaram-se eventos adversos em 99% dos doentes do grupo Axicabtagene ciloleucel. Os eventos adversos graves mais frequentes foram neutropenia (35%), anemia (23%), EA neurológicos (56%), e a síndrome de libertação de citocinas (6%), tendo sido um evento fatal.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Axicabtagene ciloleucel).

INFARMED IP. Versão 1.0. 24-01-2023;

“Clinical Study Protocol –A phase 2 multicenter study of axicabtagene ciloleucel in subjects with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (INHL)(Amendment #6, July 2020);

“Non-interventional Final Study Report –A comparison of clinical outcomes from ZUMA-5 (axicabtagene ciloleucel) and the international SCHOLAR-5 external cohort in relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R LF): 24-month follow-up for patients with three or more prior lines of therapy, excluding patients with centrally confirmed non-follicular lymphoma, addendum to modules 5.3.5.2 ZUMA-5 Clinical Study Report (Version 1.0, 2022).