

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TECARTUS (BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL)

Tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 26 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante ou refratária.

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

02/04/2024

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 19/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Brexucabtagene autoleucel

Nome do medicamento: Tecartus

Apresentação: 1 saco de 68mL; dispersão para perfusão; $0,4-2 \times 10^8$ células; n.º de registo: 5805346

Titular da AIM: Kite Pharma EU B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não Aplicável

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tecartus (Brexucabtagene autoleucel) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 26 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante ou refratária.

Face ao comparador blinatumomab e/ou quimioterapia o medicamento não demonstrou valor terapêutico acrescentado, pelo que não se recomenda o financiamento nesta indicação.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma doença que se caracteriza pela transformação maligna e proliferação de células progenitoras linfóides na medula óssea, sangue periférico e locais extramedulares. A maioria das LLA ($\pm 75\%$) são de linhagem B. As manifestações clínicas da LLA, refletem a acumulação de células linfóides indiferenciadas na medula óssea e locais extramedulares. A apresentação pode ser inespecífica, com uma combinação de sinais e sintomas constitucionais de insuficiência medular (anemia, trombocitopenia, leucopenia). O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ocorre em 5-8% dos doentes. A LLA de células T também podem apresentar-se com massa mediastínica.

A incidência global estimada da LLA é de 1,28/100.000/ano, com variações significativas relacionadas com a idade (0,53 aos 45-54 anos, 1,45 aos 75-99 anos). Embora a maioria dos casos de LLA sejam diagnosticados na população pediátrica, a incidência demonstra uma distribuição bimodal, com um primeiro pico nas crianças com < 5 anos de idade e um segundo pico aos 50 anos de idade. Em Portugal, dados de 2018, estimavam uma prevalência de 528 doentes com LLA, surgindo 107 novos casos por ano.

Na abordagem inicial do doente com LLA é fundamental a avaliação precisa do prognóstico. A estratificação do risco, permite determinar o regime de tratamento inicial mais apropriado bem como quando considerar o transplante de progenitores hematopoiéticos (Alo-SCT). Atualmente, a abordagem diagnóstica inicial permite identificar grupos de risco clínico com base nos fatores relacionados com a doença, alguns fatores relacionados com o doente e ainda, o prognóstico individual é refinado pela resposta dinâmica ao tratamento inicial. Embora os fatores clínicos, tenham um papel importante na orientação da terapêutica, as alterações citogenéticas têm um papel significativo na determinação do risco. A aberração citogenética com maior impacto no prognóstico e tratamento é a presença do cromossoma de Philadelphia, t(9;22). A prevalência da t(9;22) na LLA do adulto ronda os 15-50% e aumenta com a idade.

Embora a maioria dos doentes com LLA pré-B respondam ao tratamento inicial, 40-50% dos doentes recaem, com um prognóstico muito reservado. A taxa de sobrevivência global ao 1 ano é de 26% após a 1.ª recaída e diminui com as recaídas subsequentes.

Os doentes com LLA em recaída ou refratários têm necessidade de internamentos frequentes e prolongados, com deterioração importante na qualidade de vida. A terapêutica consiste, fundamentalmente, em citotóxicos com efeitos adversos importantes como a fadiga, náuseas e vômitos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) é uma imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas dirigidas para o CD19. Para produzir Tecartus, as células T do próprio doente são colhidas e modificadas geneticamente *ex vivo* por transdução retroviral para expressarem um recetor antigénico quimérico (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR) composto por um fragmento murino variável de cadeia única anti-CD19 ligado ao domínio sinalizador CD3-zeta. As células T CAR anti-CD19 positivas viáveis são expandidas e perfundidas de novo no doente, onde podem reconhecer e eliminar as células-alvo que expressam CD19. Cada saco de perfusão de Tecartus é específico para um único doente e contém uma dose alvo de 1×10^6 células T CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg de peso corporal (doentes com > 100 kg: 1×10^8 células/kg).

O tratamento convencional nos doentes com LLA pré-B em recaída ou refratários tem como base regimes de quimioterapia. Contudo, não existe um regime terapêutico *standard*, o esquema mais utilizado é variável nas várias instituições e depende do regime utilizado na indução. Os regimes FLAG, blinatumomab em monoterapia, inotuzumab ozogamicina em monoterapia nos doentes com LLA Ph+, não previamente submetidos a transplante de medula são opções terapêuticas nos doentes com LLA pré-B em recaída ou refratários com o objetivo de obter remissão completa e prosseguir para transplante alogénico nos doentes elegíveis para este procedimento.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

3.1. Intervenção, Comparadores selecionados e subpopulações

Avaliou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) na indicação “para o tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 26 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária”.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores que foram selecionados para avaliação de Brexucabtagene autoleucel (Tecartus).

Tabela 1: População e comparadores selecionados

	Indicação	Comparador
1	<i>Doentes adultos com LLA pré-B em recaída após ≥1 linhas de quimioterapia, sem transplante de medula</i>	<i>Regime de quimioterapia Blinatumomab</i>
2	<i>Doentes adultos com LLA pré-B em recaída após transplante de medula</i>	<i>Blinatumomab</i>

3.2. Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	O tratamento com brexucabtagene autoleucel consiste numa dose única para perfusão que contém uma dispersão para perfusão de células T CAR positivas viáveis num recipiente. A dose alvo é de 1×10^6 células T CAR positivas viáveis por kg de peso corporal, com um máximo de 1×10^8 células T CAR positivas viáveis para doentes para doentes com um peso máximo 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 brexucabtagene autoleucel. Antes da perfusão de brexucabtagene autoleucel, 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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidas encontram-se na Tabela 3. Classificou-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos”, e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de respostas completas	7	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Taxa de negatividade de doença residual mínima	6	Importante
Taxa de resposta global	4	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Número de eventos adversos	6	Importante
Número de eventos adversos grau 3-4	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu a seguinte evidência para a presente avaliação: o estudo ZUMA-3², uma revisão sistemática da literatura conduzida pelo titular de AIM³, e uma comparação indireta entre o estudo ZUMA e estudos identificados na revisão sistemática da literatura⁴.

Considerou que a evidência submetida pelo TAIM não era relevante para a presente avaliação.

ZUMA-3

O ensaio clínico ZUMA-3 foi um estudo de fase 1-2, de braço único, aberto, multicêntrico, que incluiu 99 doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda em recaída ou refratários, que receberam brexucabtagene autoleucel na dose de 1×10^6 células/kg e avaliou a sua eficácia e segurança. Este estudo, por ser um estudo não comparativo, não foi considerado relevante para a presente avaliação.

Adicionalmente, a população de doentes incluída no estudo ZUMA-3, corresponde a uma população diferente da população da indicação. No estudo foram incluídos adultos ≥ 18 anos de idade com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda em recaída ou refratários (definida como refratoriedade primária, primeira recidiva após uma remissão de duração ≤ 12 meses, recidiva ou refratoriedade após terapêutica de segunda linha ou posterior, recidiva ou refratoriedade após transplante alogénico, e nos doentes com Ph+ no caso de intolerância a tratamento com inibidores tirosina cinase (TKI) ou no caso de doença em recaída ou refratário apesar de tratamento com pelo menos 2 TKIs e apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Analisando as características clínico-demográficas dos doentes incluídos no estudo ZUMA-3 (Tabela 4), é possível verificar que 75% dos doentes na fase 1 e 76% dos doentes da fase 2, apresentavam uma doença refratária a ≥ 2 linhas prévias de terapêutica sistémica e que mais de 40% dos doentes tinha sido tratado previamente com blinatumomab. Cerca de 40% foram previamente transplantados.

Tabela 4: Características basais na fase 1 e 2 do estudo ZUMA-3.

	Fase 1 (doentes tratados com dose alvo de 1×10^5 células/kg de brexucabtagene autoleucl)		Fase 1 (doentes tratados com qualquer dose de brexucabtagene autoleucl)		Fase 2	
	ITT (N=28)	mITT (N=23)	ITT (N=54)	mITT (N=45)	ITT (N=71)	mITT (N=55)
Idade mediana, anos (intervalo)	45,5 (18-77)	45 (18-77)	45 (18-77)	46 (18-77)	44 (30-59)	40 (28-52)
≥ 65 anos, anos (%)	6 (21)	4 (17)	9 (17)	7 (16)	11 (15)	8 (15)
Homens, n (%)	12 (43)	9 (39)	27 (50)	22 (49)	41 (58)	33 (60)
Mulheres, n (%)	16 (57)	14 (61)	27 (50)	23 (51)	30 (42)	22 (40)
Estado funcional ECOG de 1, n (%) [*]	19 (68)	17 (74)	38 (70)	32 (71)	53 (75)	39 (71)
Cromossoma Filadélfia positivo, n (%)	2 (7)	2 (9)	8 (15)	8 (18)	19 (27)	15 (27)
Doença extramedular na <i>baseline</i> , n (%)	4 (14)	3 (13)	5 (9)	4 (9)	8 (11)	6 (11)
Leucemia não detetável no LCR, n (%)	27 (96)	23 (100)	52 (96)	44 (98)	69 (97)	55 (100)
Terapêuticas prévias, n (%)						
≥ 3	14 (50)	11 (48)	28 (52)	22 (49)	35 (49)	26 (47)
Blinatumomab, n (%)	7 (25)	13 (57)	11 (20)	21 (47)	33 (46)	25 (45)
Inotuzumab ozogamicina, n (%)	8 (29)	5 (22)	10 (19)	6 (13)	16 (23)	12 (22)
Allo-SCT, n (%)	7 (25)	6 (26)	16 (30)	13 (29)	28 (39)	23 (42)
Subgrupo com doença R/R, n (%)						
Doença refratária primária, n (%)	7 (25)	6 (26)	18 (33)	16 (36)	21 (30)	18 (33)
Doença R/R a ≥ 2 linhas prévias de terapêutica sistémica, n (%)	21 (75)	17 (74)	44 (81)	36 (80)	54 (76)	43 (78)
Primeira recidiva com remissão ≤ 12 meses	8 (29)	6 (26)	15 (28)	11 (24)	20 (28)	16 (29)
Doença R/R após allo-SCT	7 (25)	6 (26)	16 (30)	13 (29)	29 (41)	24 (44)

*Os restantes doentes apresentaram um estado funcional ECOG de 0. Allo-SCT: transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos; ECOG: *Eastern cooperative oncology group*; ITT: população intenção de tratar; LCR: líquid cefalorraquidiano; mITT: população intenção de tratar modificada; R/R: recidivante ou refratária. Fonte: Adaptados de Kite Pharma Inc., CSR do estudo ZUMA-3 (análise primária), 2021. (42)

Revisão sistemática da literatura e comparação indireta

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática da literatura realizada em 2020, com o objetivo de sintetizar a evidência no contexto da LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, na população adulta (≥18 anos), sendo que a idade da indicação é ≥26 anos.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de acordo com as *guidelines* do *Centre for Reviews and Dissemination*. Os critérios de elegibilidade referentes à população, intervenções, comparadores, outcomes e tipos de estudo (PICOS), apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Critérios de inclusão e exclusão dos estudos no âmbito da SLR (fonte: dossier VTA)

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Relapsed or refractory B-precursor ALL in adults* defined as one of the following: • Primary refractory disease • First relapse if first remission $\leq$ 12 months • Relapsed or refractory disease after 2 or more lines of systemic therapy • Relapsed or refractory disease after allogeneic transplant provided individuals is at least 100 days from stem-cell transplant at the time of enrollment	• B-cell precursor ALL that is not relapsed/refractory • Burkitt leukemia or lymphoma • Non-human • Other indications not included under inclusion criteria • Biomarker/genetic studies Pediatric patients: • Prior CAR-T cell therapy or other genetically modified T-cell therapy
Intervention	• brexucabtagene autoleucl • See comparators	• Interventions not included under inclusion criteria
Comparator	CAR-T cell therapy Tisangleucl-T (Kymriah*) • Dasatinib $\pm$ corticosteroids • Imatinib $\pm$ corticosteroids • Ponatinib $\pm$ corticosteroids • Nilotinib $\pm$ corticosteroids • Bosutinib $\pm$ chemotherapy • Dasatinib $\pm$ chemotherapy • Imatinib $\pm$ chemotherapy • Ponatinib $\pm$ chemotherapy • Nilotinib $\pm$ chemotherapy • Bosutinib $\pm$ chemotherapy • • Monoclonal antibody: • Blinatumomab • Cytarabine regimens • Clofarabine regimens • Alkylating agents • MOpAD regimen (methotrexate, vincristine, pegaspargase, dexamethasone with rituximab for CD20-positive disease) • Inotuzumab ozogamicin	• Comparators not included under inclusion criteria • Studies that investigated SCT only
Outcomes	• Progression-free survival (PFS) • Overall response rate (ORR) • Complete response rates (CR) • Partial response (PR) • Stable disease (SD) • Progressive disease (PD) • Overall survival (OS) • Allogeneic stem-cell transplant rate • Relapse-free survival (RFS) • Duration of (objective) response (DOR) • Duration of remission • Minimal Residual Disease • Discontinuation rates ○ Reason for discontinuation ○ Discontinuation due to AEs	• Outcomes not reported under inclusion criteria
Study Design	• Clinical trials • Observational studies	• Any study design not described under inclusion criteria
Publication Type	• Full-text articles	• Notes** • Erratum** • Comments** • Editorials** • Review articles***
Language	• Publications in English	• Publications in any language other than English

*Publications with regard to the pediatric population will be excluded, but marked in the search and selection file for potential efficiencies in the future pediatric patients are: Age $\leq$ 18 years and weight $\geq$ 6 kg at the time of assent or consent per IRB guidelines.

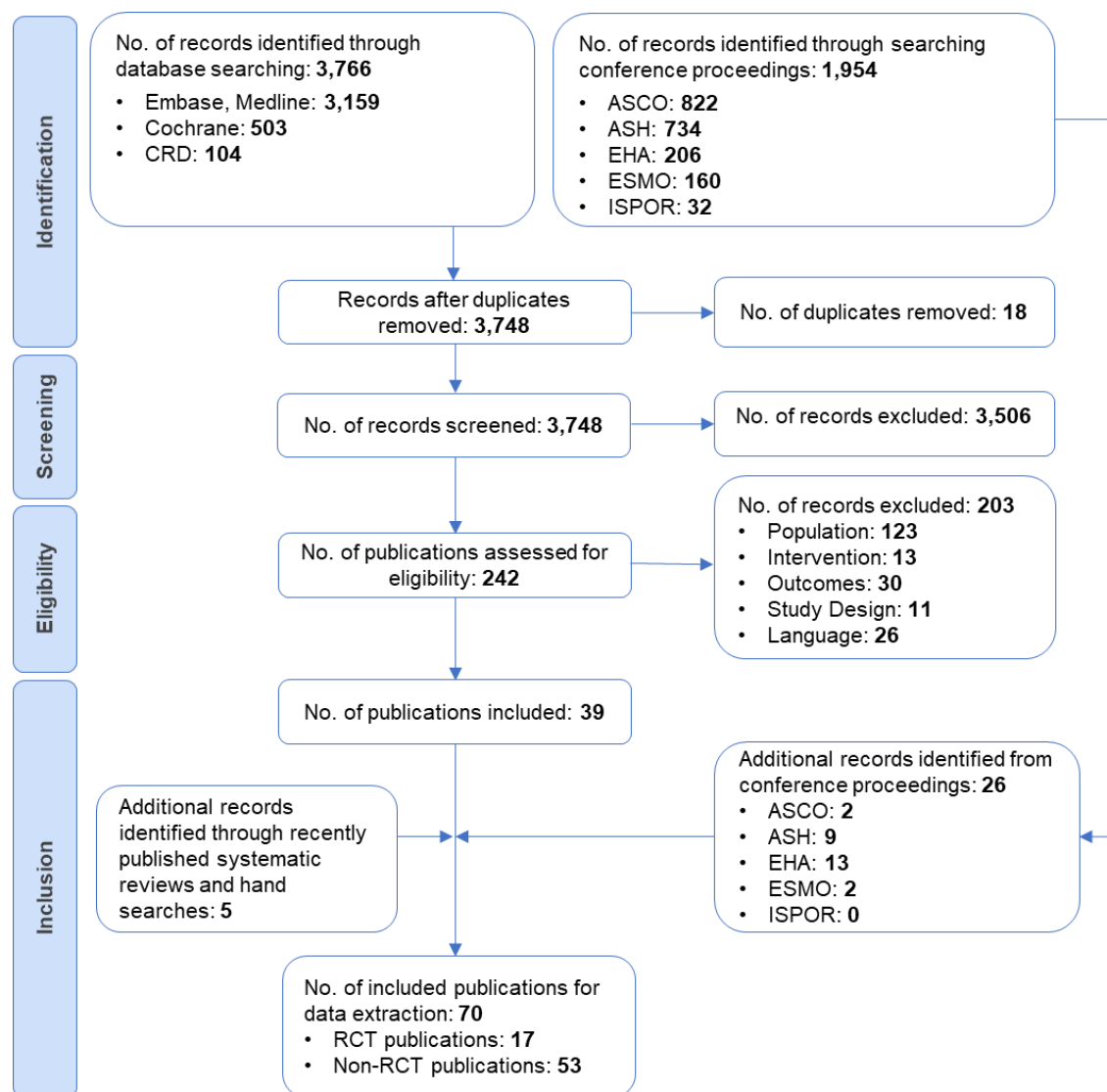
**Notes, errata, comments, editorials were checked for corrections of previous published data, only in case of any corrections of relevant data, these will be included in the review.

***Reviews and network meta-analyses were checked for bibliographic references ONLY and were not extracted.

Fonte: Adaptado de Pharmerit International, 2020.(48)

O processo de identificação dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura encontra-se esquematizado no diagrama (Figura 1). A pesquisa bibliográfica identificou, após remoção dos duplicados, um total de 3.159 potenciais citações relevantes. Estes estudos foram avaliados de acordo com a informação reportada nos seus títulos e/ou *abstracts*. Destes, 3.506 estudos foram excluídos. Após avaliação da elegibilidade através de revisão dos textos completos das 242 publicações restantes, foram incluídas 39 publicações. Adicionalmente, foram incluídos 26 *abstracts* de conferências, 3 publicações resultantes da revisão das cinco SLR mais recentes e relevantes e 2 artigos provenientes de pesquisa manual. Assim, foram incluídas no total 70 publicações. Destas 70 publicações, 17 são publicações referentes aos estudos TOWER e INO-VATE (estudos aleatorizados). As restantes 53 publicações dizem respeito a estudos não aleatorizados.

Figura 1: Fluxograma PRISMA no âmbito da SLR (fonte: dossier VTA).



Características dos estudos incluídos na comparação indireta

A Tabela 6 resume os 12 ensaios que foram selecionados para o processo de avaliação da adequabilidade da realização de comparações indiretas. Destes, foram considerados para a MAIC apenas os ensaios INO-VATE e TOWER. Os restantes estudos foram excluídos por um conjunto diverso de motivos.

Tabela 6: Estudos identificados na revisão sistemática da literatura e selecionados para o processo de comparação indireta (fonte: dossier VTA).

Ensaio	Desenho	Indicação/subpopulação	Tratamento
TOWER (NCT0201316; Kantarjian <i>et al.</i> 2017) (51)	Aleatorizado, sem ocultação, fase 3	Doentes adultos com LLA de células B precursoras Ph-, R/R	Blinatumomab vs. quimioterapia
INO-VATE (NCT01564784; Kantarjian <i>et al.</i> 2019; Kantarjian <i>et al.</i> 2016) (52,53)	Aleatorizado, sem ocultação, fase 3	Doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD22-positivo, R/R	Inotuzumab ozogamizina vs. quimioterapia
NCT01363297 (DeAngelo <i>et al.</i> 2017) (54)	Fase 1/2, braço único	Doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD22-positivo, R/R	Inotuzumab ozogamizina
NCT02000427 (Martinelli <i>et al.</i> 2017) (55)	Fase 2, braço único	Adultos com LLA R/R, Ph+ que recidivaram após ou apresentaram refratoriedade ou intolerância a um TKI de 2ª geração ou posterior ou refratoriedade ao imatinib	Blinatumomab
Kiyoi <i>et al.</i> 2020 (56)	Fase 1, braço único	Adultos com LLA de células B precursoras, Ph- R/R	Blinatumomab
Topp <i>et al.</i> 2020 (NCT01209286 & NCT01466179) (57)	Fase 2, braço único	Adultos com LLA de células B precursoras, R/R	Blinatumomab
GIMEMA (Bassan <i>et al.</i> 2019) (58)	Fase 2, braço único	Adultos com LLA, Ph-, R/R	Quimioterapia
Kadia <i>et al.</i> 2015 (59)	Fase 2, braço único	Doentes com ≥ 1 ano com LLA	Quimioterapia
Ottman <i>et al.</i> 2002 (60)	Fase 2, braço único	Doentes adultos com LLA Ph+ R/R	TKI (imatinib)
Ottman <i>et al.</i> 2007 (61)	Fase 2, braço único	Doentes adultos com LLA Ph+ previamente tratados com SoC, ou com refratoriedade ou intolerância ao imatinib	TKI (dasatinib)
Lilly <i>et al.</i> 2010 (62)	Aleatorizado, sem ocultação, fase 3	Doentes adultos com LLA Ph+ com refratoriedade ou intolerância ao imatinib	TKI (dasatinib) vs. TKI (dasatinib) (diferentes posologias)
PACE (Cortes <i>et al.</i> 2018) (63)	Fase 2, braço único	Doentes adultos com LLA Ph+ com refratoriedade ou intolerância ao imatinib ou nilotinib	TKI (ponatinib)

Tabela 7. Avaliação da qualidade dos ensaios INO-VATE e TOWER que foram incluídos na MAIC (fonte: dossier VTA).

Publication	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing
TOWER (NCT02013167)							
Dombret, 2019 ⁴	Unclear	Yes	Yes	No	Unclear	No	Unclear
Kantarjian, 2017a ⁷	Unclear	Yes	Yes	No	Unclear	No	Unclear
Stein, 2018 ⁵	Unclear	Yes	Yes	No	Unclear	No	No
INO-VATE (NCT01564784)							
Jabbour, 2018b ¹⁵	Unclear	No	Yes	No	Unclear	No	Unclear
Kantarjian, 2019 ¹²	Unclear	No	Yes	No	Unclear	Yes	Unclear
Kantarjian, 2017b ¹⁶	Unclear	No	Yes	No	Unclear	Yes	Unclear
Kantarjian, 2016 ²⁰	Unclear	No	Yes	No	Unclear	No	Unclear

De destacar que os estudos ZUMA-3, INO-VATE e TOWER, apresentavam diferenças relativamente às populações incluídas, tratamentos prévios, tratamentos realizados e definições de *outcomes* (Tabela 8 e 9).

Tabela 8: Potenciais modificadores do efeito do tratamento por intervenção – blinatumomab (fonte: dossier VTA).

Potenciais modificadores do efeito do tratamento	Diferenças entre estudos
Blinatumomab (ZUMA-3 vs. TOWER, NCT02000427, Kiyoi 2020 e Topp 2020)	
Características dos estudos	- TOWER é um ensaio clínico aleatorizado de fase 3 sem ocultação vs. restantes estudos que são de fase 2 e de braço único; - ZUMA-3 incluiu doentes com ECOG de 0 e 1 vs. restantes estudos que incluíram doentes com ECOG de 0 a 2; - ZUMA-3 recrutou doentes com Ph+/- vs. NCT02000427 apenas doentes com Ph⁺ vs. restantes estudos apenas com Ph-; - Estudo de Kiyoi 2020 recrutou apenas doentes japoneses.
Características do tratamento	O estudo TOWER foi o único que incluiu uma fase de manutenção (tratamento até 12 meses após as fases de indução e consolidação).
Características dos doentes na <i>baseline</i>	Diferentes proporções: - Ph+: 0% no estudo TOWER vs. 25% no estudo ZUMA-3; - ECOG de 0: 46% no estudo de Kiyoi 2020 vs. 27-35% nos restantes estudos (29% no ZUMA-3); - ECOG 2: 0% no estudo ZUMA-3 vs. 8-15% nos restantes estudos (15% no TOWER); - Doença CD19+: não reportado nos ensaios NCT02000427, Kiyoi 2020 e Topp 2020; 92% no ZUMA-3 vs. 82% no TOWER; - Linha de resgate > 2: 24% no estudo TOWER vs. 46% no estudo ZUMA-3; - Blastos na medula óssea ≥ 50%: 74% no estudo TOWER vs. 59% no estudo ZUMA-3; - Transplante de células estaminais prévio: 50% no estudo de Kiyoi 2020 vs. 30-40% nos restantes estudos (41% no ZUMA-3).
Definição de <i>outcomes</i>	- TOWER avaliou EFS vs. PFS nos restantes estudos; - TOWER não reportou mediana da EFS, mas sim EFS ao 6º mês e por linha de terapêutica de resgate; - Ensaio NCT02000427 e Kiyoi 2020 não apresentaram uma definição de CRi; - Estudo Topp 2020 não reportou o <i>outcome</i> de CRi no estudo, avaliando ao invés o <i>outcome</i> de CRh.

¹ Dado esta diferença, o estudo NCT02000427 incluiu como critério de elegibilidade que os doentes apresentassem R/R ou intolerância a pelo menos um TKI de 2.ª geração ou posterior.

CRh: remissão completa com recuperação hematológica parcial; CRi: remissão completa com recuperação hematológica incompleta; ECOG: *Eastern cooperative oncology group*; EFS: *event-free survival*; PFS: *progression-free survival*; Ph: cromossoma Filadélfia.

Tabela 9: Potenciais modificadores do efeito do tratamento por intervenção – quimioterapia (fonte: dossier VTA).

Potenciais modificadores do efeito do tratamento	Diferenças entre estudos
Quimioterapia (ZUMA-3 vs. TOWER, INO-VATE, GIMEMA e Kadia 2015)	
Características dos estudos	• Desenho dos estudos: INO-VATE e TOWER são ensaios clínicos aleatorizados de fase 3 sem ocultação vs. ZUMA-3, GIMEMA e estudo de Kadia 2015 que são de fase 2 e de braço único; • Critérios de elegibilidade: - ZUMA-3 incluiu doentes com ECOG de 0 e 1 vs. ensaio de Kadia 2015 que incluiu doentes com ECOG de 0 a 3 vs. restantes estudos que incluíram doentes com ECOG de 0 a 2; - Cromossoma Ph: Ph+/- no ZUMA-3, INO-VATE e estudo de Kadia 2015 vs. apenas Ph- no TOWER e GIMEMA; - Diferentes definições de R/R (p. ex., INO-VATE incluiu doentes em 1.ª ou 2.ª terapêutica de resgate e o estudo GIMEMA incluiu doentes com apenas uma linha de terapêutica prévia).
Características do tratamento	• Regime de quimioterapia escolhido pelo investigador nos estudos INO-VATE e TOWER, podendo incluir um conjunto de opções terapêuticas: - Mais comum no INO-VATE: inação de fludarabina, citarabina e fator de crescimento granulocitário (FLAG); - Mais comum no TOWER: regime FLAG com ou sem antraciclina; • Regime utilizado no estudo GIMEMA: combinação de clofarabina e ciclofosfamida; • Regime utilizado no estudo de Kadia 2015: combinação de metotrexato, vincristina, PEG-L-asparaginase e dexametasona.
Características dos doentes na <i>baseline</i>	• Informações limitadas nos dois ensaios de braço único; • No estudo GIMEMA são incluídos 4 doentes com LLA de células T precursoras; • No estudo GIMEMA a maioria dos doentes apresentava doença recidivante (apenas 8% apresentavam doença refratária), com apenas uma linha de tratamento prévia.
Definição de <i>outcomes</i>	• ZUMA-3 avaliou RFS vs. TOWER avaliou EFS vs. INO-VATE avaliou PFS vs. GIMEMA avaliou DFS¹ vs. estudo de Kadia 2015 não avaliou nenhum <i>outcome</i> relacionado com PFS; • TOWER não reportou mediana da EFS, mas sim EFS ao 6.º mês e por linha de terapêutica de resgate; • <i>Outcome</i> de CRi: não avaliado no estudo de Kadia 2015, o qual avaliou CRp.

¹O *outcome* de sobrevivência livre de doença mediu o tempo entre resposta e recidiva ou morte.
CRi: remissão completa com recuperação hematológica incompleta; CRp: CR sem recuperação da contagem de plaquetas; DFS: *disease-free survival*; ECOG: *Eastern cooperative oncology group*; EFS: *event-free survival*; LLA: leucemia linfoblástica aguda; PFS: *progression-free survival*; Ph: cromossoma Filadélfia; RFS: *relapsed-free survival*; R/R: recidivante ou refratário.
Fonte: Adaptado PRECISIONheor, 2022.(47)

Apesar de ter existido acesso a dados individuais dos doentes no estudo ZUMA-3, encontravam-se disponíveis apenas dados agregados para os estudos comparadores. É de ressaltar que os estudos dos comparadores utilizados na MAIC não disponibilizavam dados específicos para o subgrupo de doentes com ≥ 26 anos, mas apenas para a população com ≥ 18 anos. Os *outcomes* do ensaio ZUMA-3 foram redefinidos para corresponderem aos reportados nos ensaios dos comparadores e as características médias na *baseline* de interesse para a população do estudo ZUMA-3 foram ajustadas de modo a corresponderem às da população alvo, definida pelas populações dos estudos comparadores.

Foi previamente definida uma lista de fatores de prognóstico potencialmente relevantes para inclusão na MAIC, a qual foi avaliada por um painel de peritos. A importância relativa dos mesmos foi avaliada através de entrevistas. Posteriormente, foi construído um ranking destes fatores com base nos comentários de cada perito relativamente à importância prognóstica. Dos fatores avaliados, nove foram considerados importantes, tendo sido considerados e ajustados para a MAIC, de modo a minimizar o risco de viés: refratoriedade primária, duração da primeira remissão < 12 meses, transplante de células estaminais prévio, idade na baseline, estado funcional ECOG na baseline, linha de resgate, percentagem de blastos na medula óssea na baseline, cariótipo complexo e cromossoma Filadélfia. O ajustamento para estes fatores de prognóstico levou a uma diminuição significativa do tamanho da amostra, como pode ser observado na Tabela 10.

Tabela 10: Tamanho efetivo da amostra para as comparações com o estudo ZUMA-3.

Table 21: Effective sample size for comparisons of ZUMA-3 (age subgroup >25 years) versus external studies

ZUMA-3		Sample size	ESS	% reduction from sample size for ESS
INO-VATE (Inotuzumab)				
mITT phase 2	3-level salvage	43	9.00	79.07
mITT phase 1+2	3-level salvage	63	19.48	69.08
ITT phase 2	3-level salvage	58	9.04	84.41
ITT phase 1+2	3-level salvage	81	20.06	75.23
TOWER (Blinatumomab)				
mITT phase 2*	3-level salvage	43	13.43*	68.77
mITT phase 1+2	3-level salvage	63	27.34	56.60
ITT phase 2	3-level salvage	58	15.78	72.79
ITT phase 1+2	3-level salvage	81	29.63	63.42
INO-VATE (Chemotherapy)				
mITT phase 2	3-level salvage	43	10.56	75.44
mITT phase 1+2	3-level salvage	63	20.70	67.14
ITT phase 2	3-level salvage	58	10.49	81.91
ITT phase 1+2	3-level salvage	81	21.62	73.31
INO-VATE and TOWER (Chemotherapy)				
mITT phase 2	3-level salvage	43	12.85	70.12
mITT phase 1+2	3-level salvage	63	25.22	59.97
ITT phase 2	3-level salvage	58	13.85	76.12
ITT phase 1+2	3-level salvage	81	26.50	67.28

Abbreviations: ESS, effective sample size; ITT, intention-to-treat; mITT, intention-to-treat
 *The model did not converge with the full set of covariates for the ZUMA-3 mITT phase 2 cohort (age subgroup >25 years) when matching to the TOWER blinatumomab population.

A redução marcada do tamanho da amostra das várias comparações sugere que existe heterogeneidade significativa entre o estudo ZUMA-3 e os estudos comparadores, aumentando a incerteza nos resultados das comparações obtidos, que dificilmente serão fiáveis.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não aplicável.

7. Qualidade da evidência submetida

Não aplicável.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) na indicação “para o tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 26 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária”.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) em duas subpopulações em que a intervenção era Brexucabtagene autoleucel (Tecartus), e os comparadores eram:

- Subpopulação 1: *Doentes adultos com LLA pré-B em recaída após ≥ 1 linhas de quimioterapia, sem transplante de medula.* Comparadores: Regime de quimioterapia e Blinatumomab
- Subpopulação 2: *Doentes adultos com LLA pré-B em recaída após transplante de medula.* Comparadores: Blinatumomab

Considerou-se que nenhum dos estudos submetidos era relevante para a presente avaliação:

- O ensaio clínico ZUMA-3 foi um estudo de fase 1-2, de braço único, aberto, multicêntrico, que incluiu 99 doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda em recaída ou refratários, que receberam Brexucabtagene autoleucel na dose de 1×10^6 células/kg e avaliou a sua eficácia e segurança. Tratando-se de um estudo de braço único, não comparativo, não é relevante para a presente avaliação. Adicionalmente, a população de doentes incluída no estudo ZUMA-3, não corresponde à população da indicação, uma vez que para além do critério da idade, trata-se de uma população com mais linhas prévias de tratamento.
- A revisão sistemática da literatura identificou apenas dois estudos relevantes para a comparação indireta (INO-VATE e TOWER), sendo que só foi possível obter os dados agregados destes estudos para a comparação indireta. Assim, os estudos INO-VATE e TOWER incluíram doentes a partir dos

18 anos de idade, não tendo sido possível individualizar a população com 26 anos ou mais. Os estudos ZUMA-3, INO-VATE e TOWER, tratam-se de estudos heterogêneos relativamente às características das populações incluídas, tratamentos prévios, tratamentos realizados e definições de *outcomes*, como é sugerido pela redução marcada do tamanho da amostra nas várias comparações realizadas, pelo que foi considerado que os resultados desta comparação não são fiáveis e aplicáveis à presente avaliação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Perante a evidência submetida, não foi possível determinar se existe valor terapêutico acrescentado de Brexucabtagene autoleucl (Tecartus) para o tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 26 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária.

Em sede de audiência prévia o Titular de AIM apresentou dados atualizados do estudo ZUMA-3 com um maior período de seguimento. No entanto, mantêm-se todas as limitações anteriormente referidas do estudo ZUMA-3, não tendo existido lugar a alteração da recomendação farmacoterapêutica.

10. Conclusões

O medicamento Tecartus para “o tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 26 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária”, não demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) face aos comparadores, pelo que se recomenda que não seja financiado nesta indicação.

Deste modo, as entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, não poderão proceder à aquisição deste medicamento nos termos do disposto no artigo 25.º, n.º 11 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação, para efeitos de utilização na indicação indeferida.

11. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Brexucabtagene autoleucl). INFARMED IP. 2023
2. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the singlearm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet [Internet]. 2021 Aug;398(10299):491–502.
3. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Evidence in Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia for KTE-X19. Kite Pharma, a Gilead Company. November 2020
4. PRECISIONheor (developed for Gilead). Updated Matching-Adjusted Indirect Comparison for Adult Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Subgroup analysis of ZUMA-3 patients aged greater than 25 years old - Technical report Version 2. 2022.