

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ADCETRIS (BRENTUXIMAB VEDOTINA)

Em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona para tratamento de doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico não previamente tratado

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

20/03/2024

Adcetris (Brentuximab vedotina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Brentuximab vedotina

Nome do medicamento: Adcetris

Apresentação:

Adcetris – 1 Unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, 50 mg, registo n.º 5557111

Titular da AIM: Takeda Pharma A/S

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Adcetris em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) é indicado para doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) não previamente tratado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Adcetris (Brentuximab vedotina) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona para tratamento de doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico não previamente tratado.

Concluiu-se que existe indicação de que brentuximab em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, e prednisolona).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Adcetris (Brentuximab vedotina), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização de do Brentuximab vedotina (Bv) em associação com CHP (ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona,

Bv+CHP) face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica - CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona).

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 do preço.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Linfoma Anaplástico de Células Grandes Sistémico (LACGs) é um subtipo distinto de Linfoma Celular T Periférico (LCTP), dentro dos Linfomas Não Hodgkin (LNH). O LACGs representa 3% a 5% de todos os LNH, 10% a 20% dos linfomas infantis, e consiste em cerca de 10% a 15% dos PTCLs. Nos Estados Unidos, a incidência anual ajustada à idade para o LACGs é de 0,2 a 0,25 por 100.000 pessoas. Em Portugal, os dados mais recentes do Registo Oncológico Nacional, relativos ao ano de 2017, indicaram 55 novos casos de LNH, correspondendo a uma taxa de incidência bruta do LNH de 21,6 novos casos para 100.000 habitantes, sem quaisquer casos registados de LACGs.

Na mais recente classificação da Organização Mundial de Saúde, são reconhecidos 3 tipos de LACGs não cutânea. Um primeiro tipo é associado a translocações envolvendo o gene ALK, que conduz à expressão de ALK (LACGs ALK+). A outra categoria é morfológica e fenotipicamente semelhante à LACGs ALK+, mas sem sobreexpressão de ALK; e uma última categoria LACGs sem expressão de ALK (LACGs ALK-). O LACGs primário cutâneo é um subtipo distinto com um curso tipicamente mais indolente e deve ser distinguido da LACGs sistémico.

Os doentes com LACGs ALK+ são geralmente jovens, com uma idade média de 30 anos; este é também um dos diagnósticos de linfoma mais comuns em crianças, ao contrário do LACGs ALK- (incidência máxima, com idades entre os 40 e os 65 anos) e o PTCL inespecífico (muito raro em crianças). Observa-se uma predominância masculina, sendo a proporção entre homens e mulheres de aproximadamente 1,2 a 3,0.

A LACGs ALK+ parece ter um prognóstico melhor do que LACGs ALK- ou outro PTCL. As taxas de sobrevivência global a longo prazo são de 70 a 90% nos doentes com LACGs ALK+ e 40-60% em doentes com LACGs ALK-, embora parte deste efeito possa ser confundido pela idade de diagnóstico dos doentes.

Apesar da falta de dados específicos para a situação rara do LACGs, a comparação dos sobreviventes de linfoma com uma população normativa da mesma idade e sexo apresenta nestes doentes, em geral, valores mais baixos para sete domínios específicos das escalas de Qualidade de Vida associada à Saúde (HRQoL): físico, papel, cognitivo, emocional, funcionamento social, fadiga e dificuldades financeiras.

Relativamente aos custos do tratamento, um estudo no EUA com mais de 9 000 doentes com LNH observou que os custos médios de tratamento por doente por mês (PPPM) foram de \$ 16.261 entre os NHL agressivos e de \$ 8.625 entre os NHL indolentes.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Brentuximab vedotina é uma conjugação de anticorpo-fármaco que combina um anticorpo anti-CD30 e o fármaco monometil auristatina E (MMAE), de efeitos citotóxicos. O anticorpo monoclonal entrega a MMAE às células cancerígenas CD30+. O complexo é internalizado, a ligação anticorpo-MMAE é clivado e a MMAE é libertada, interrompendo a rede de microtúbulos, impedindo as células de se dividirem, e as células cancerígenas eventualmente morrem.

Não existe um tratamento padrão consensual, de primeira linha (doentes não previamente tratados) tanto para o LACGs ALK+ como para o LACGs ALK-, devido à falta de ensaios clínicos; no entanto, o regime CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) tem sido o esquema de quimioterapia mais usado, embora o benefício das antraciclinas no tratamento de PTCLs não seja consensual.

A taxa de resposta global com o regime CHOP é de 70% a 80%, com taxas de resposta completa de cerca de 50% no LACGs ALK-, e uma taxa de resposta mais elevada, de cerca de 90%, no LACGs ALK+. A taxa

de Progressão Livre de Doença (PLD) longo prazo para o LACGs AKL- após o CHOP é de apenas cerca de 30%, enquanto o LACGs ALK+ tem um resultado relativamente favorável, com 60% em PLD a 5 anos.

Devido a estas diferentes expectativas de sobrevivência, o LACGs ALK+ tem geralmente sido tratado de forma diferente de outros PTCLs não-nodal, incluindo o LACGs ALK-. Vários estudos têm procurado regimes adicionando outros fármacos e/ou mais intensos, tendo como base o regime CHOP. Com base no resultado de alguns estudos, o regime de adição do etoposídeo ao CHOP (CHOEP) é uma alternativa também usada.

A definição de aspetos como o número de regimes de quimioterapia ou o uso de radioterapia não estão claramente definidos.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

O estudo ECHOLEN-2 considerou os dados colhidos até Agosto 2018 (recrutamento entre Jan 2013 e Nov 2016), com mediana de seguimento de 36.2 meses (IC 95% 35.9-41.8), pelo que apenas se conhecem as consequências da terapêutica até este horizonte temporal.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de brentuximab “*em combinação com ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona para tratamento de doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico não previamente tratado*”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de brentuximab.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com linfoma não Hodgkin anaplásico de grandes células, de linfócitos T, CD30 positivo, sem tratamento prévio	Brentuximab + CHP (ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona)	CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona)

Nota: A dose recomendada de brentuximab é de 1,8 mg/kg, por perfusão I.V. durante 30 minutos, a cada três semanas, entre 6 a oito ciclos terapêuticos de 21 dias. O regime de quimioterapia designa-se por CHP e engloba a administração endovenosa de 750 mg/m² de ciclofosfamida e 50 mg/m² de doxorrubicina no dia um, e 100 mg por dia de prednisolona 100 mg, por via oral, do dia 1 ao dia 5 de cada ciclo terapêutico.

O regime de quimioterapia designado por CHOP e engloba a administração endovenosa de 750 mg/m² de ciclofosfamida, 1.4mg/m² de vincristina (dose máxima de 2) e 50 mg/m² de doxorrubicina no dia um, e 100 mg por dia de prednisolona, por via oral, do dia 1 ao dia 5 de cada ciclo terapêutico.

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de brentuximab é de 1,8 mg/kg, por perfusão I.V. durante 30 minutos, a cada três semanas, entre 6 a oito ciclos terapêuticos. O regime de quimioterapia designa-se por CHP e engloba a administração endovenosa de 750 mg/m ² de ciclofosfamida e 50 mg/m ² de doxorrubicina no dia um, e 100 mg por dia de prednisolona, por via oral, do dia 1 ao dia 5 de cada ciclo terapêutico.
	Medicamento comparador	O regime de quimioterapia designado por CHOP e engloba a administração endovenosa de 750 mg/m ² de ciclofosfamida, 1.4mg/m ² de vincristina (dose máxima de 2) e 50 mg/m ² de doxorrubicina no dia um, e 100 mg por dia de prednisolona, por via oral, do dia 1 ao dia 5 de cada ciclo terapêutico.

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	7	Crítica
Taxa de Resposta	6	Importante
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos graves (grau 3 CTCAE)	6	Importante
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	6	Importante
Mortalidade relacionada com o tratamento	8	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um estudo de fase 3 (SGN35-014 – ECHELON-2), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, que, em doentes com Linfoma Não Hodgkin Anaplásico de Grandes Células, de linfócitos T, CD30 positivo, sem tratamento prévio, comparou administração intravenosa de brentuximab na dose de 1,8 mg/kg, a cada três semanas em combinação com CHP, com um regime de quimioterapia designado por CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, e prednisolona, e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

Considerou-se que o único estudo submetido (SGN35-014) era relevante para a presente avaliação.

Estudo SGN35-014 (ECHELON-2)²

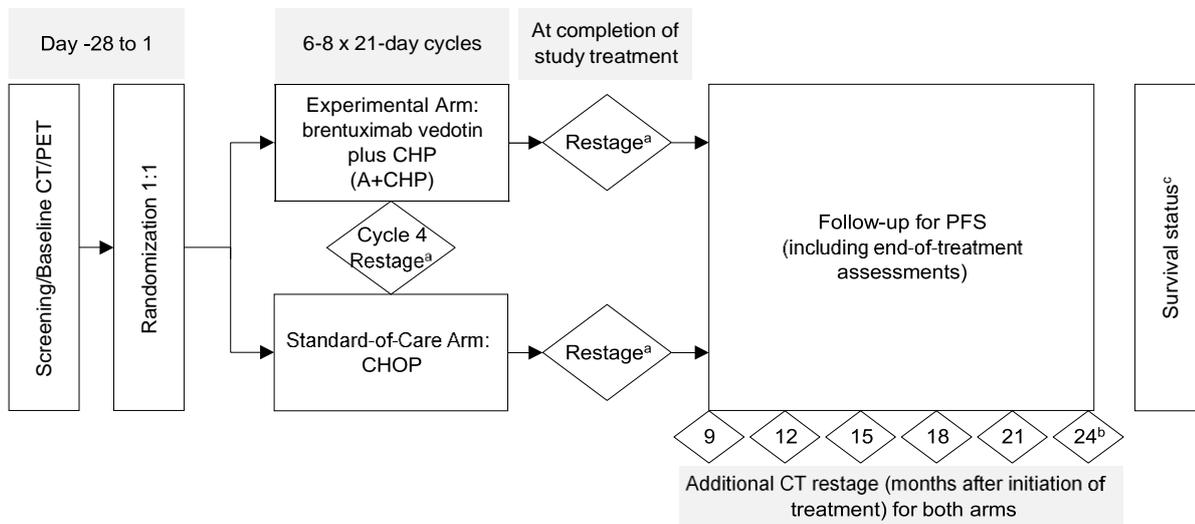
Desenho de estudo

O estudo SGN35-014 (ECHELON-2)² foi um estudo multicêntrico (132 centros de 17 países; 45% do doentes de centros da Europa, 28% dos EUA, 21% da Ásia e 6% de outros locais), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 452 doentes adultos, linfoma de células T periférico, CD30-positivo, sem tratamento prévio, e aleatorizou os doentes, na proporção de 1:1, para receberem brentuximab por via endovenosa, na dose de 1,8 mg/kg, a cada três semanas em combinação com CHP (n= 226), ou para receberem um regime de quimioterapia designado por CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, e prednisolona (n= 226), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo SGN35-014*

Figure 9-1: Study schema



- a CT and PET scans required
- b Additional CT scans every 6 months thereafter until progression per investigator, death, or analysis of the primary endpoint, whichever occurs first
- c For subjects with documented progression, continued follow-up for survival every 6 months until death or study closure, whichever occurs first

Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com linfoma de células T periférico, CD30-positivo, diagnosticado de novo. As histologias elegíveis eram as seguintes: linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-positivo, com uma pontua o do  ndice de prognóstico internacional (IPI) igual ou superior a 2; linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-negativo; linfoma de células T periférico não especificado de outro modo; linfoma de células T angioimunoblástico; linfoma/leucemia

de células T do adulto; linfoma de células T associado a enteropatia; e linfoma de células T hépato-esplénico.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença captando fluorodesoxiglucose (FDG) na PET e doença mensurável com pelo menos 1,5 cm na TAC, apresentar um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2, e terem função hepática, renal e hematológica adequada.

Foram excluídos os doentes com outro cancro invasivo primário, doença maligna hematológica, ou síndrome mielodisplásico que não estivesse em remissão há pelo menos 3 anos, presença de doença meníngea/cerebral, neuropatia periférica de grau 2 ou superior, ou doentes com a forma desmielinizante do síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

Foram também excluídos doentes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 45% ou com doença cardíaca sintomática, e que apresentassem infeção viral, bacteriana, ou fúngica ativa de grau 3 (NCI CTCAE) nas últimas 2 semanas.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1 para receberem brentuximab por via endovenosa, na dose de 1,8 mg/kg, a cada três semanas em combinação com CHP (n= 226), ou para receberem um regime de quimioterapia designado por CHOP (n= 226), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada tipo histológico (linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-positivo vs outras histologias), pontuação IPI (0-1 vs 2-3 vs 4-5).

Procedimentos

Os doentes receberam 6 a 8 ciclos de 21 dias.

Os doentes do grupo brentuximab, receberam brentuximab na dose de 1,8 mg/kg, por perfusão I.V. durante 30 minutos, a cada três semanas, entre 6 a oito ciclos terapêuticos, em combinação com CHP e engloba a administração endovenosa de 750 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina no dia um, e 100 mg por dia de prednisolona, por via oral, do dia 1 ao dia 5 de cada ciclo terapêutico.

Os doentes do grupo controlo receberam o regime de quimioterapia designado por CHOP e que engloba a administração endovenosa de 750 mg/m² de ciclofosfamida, 1.4mg/m² de vincristina (dose máxima de 2), 50 mg/m² de doxorubicina no dia um, e 100 mg por dia de prednisolona, por via oral, do dia 1 ao dia 5 de cada ciclo terapêutico.

O estudo incluiu um período de triagem (screening), a que se seguiram avaliações basais para confirmar a elegibilidade, aleatorização, tratamento ativo durante 6 a 8 ciclos de 21 dias, visita de fim de tratamento que teve lugar 30-37 dias após terminar o tratamento, e um período de seguimento longo.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: procedimentos do estudo

		Baseline/Screening		Enrollment	Cycle 1	Cycles 2+	Cycle 4 only	Last planned cycle of treatment	EOT visit	Long-term Follow-Up								
										Months after first dose								
										9	12	15	18	21	24	>24		
Visit Window		D-28 to 1	D-7 to 1	D-7 to 1	D1	D1±1	Day 15-21	Day 15-21	30-37 days post last dose ^e	±1 wk						Every 6 mos ±1 wk		
Screening/ Baseline Assessments	Informed consent	X		Eligibility documentation submitted to sponsor prior to study start; randomization ¹														
	Inclusion/exclusion	X																
	Medical history	X																
	CD30 and histology ^a	X																
	HTLV-1 status	X																
	Hemoglobin A1c	X																
	IPI score	X																
	Echocardiogram or MUGA scan	X ^o																
	Height and weight		X															
	Electrocardiogram		X															
Pregnancy test		X						X										
Treatment	Study treatment administration				X	X												
ATA/PK/PD	Samples for ATA/PK/PD				As outlined in Protocol Section 7.3													
Response Assessment	Lymphoma assessment ^b				X ⁱ	X		X	X ^f	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	
	CT (chest, neck, abdomen, pelvis)	X					X	X	X ^f	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	X ^g	
	PET ^c	X					X	X	X ^f									
	Bone marrow biopsy	X ^d					X ^e	X ^e	X ^{e,f}									
	Survival status										X ^h		X ^h		X ^h		X ^h	
Safety Assessments	ECOG performance status		X			X			X									
	Serum chemistry		X		X	X			X									
	CBC with differential		X		X	X			X									
	Concomitant medications and adverse events	Collect any related to study protocol procedures			Collect from Day 1 (predose) through 30 days post last dose or through EOT visit, whichever is later													
TNSn assessment				X	X ^m				X	X ⁿ	X ⁿ	X ⁿ	X ⁿ	X ⁿ	X ⁿ			
PRO/MRU	EORTC QLQ-C30				X	X			X	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	
	Medical Resource Utilization				X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X (30 mo post first dose only)	
	FACT/GOG-NTX subscale				X	X			X	X ⁿ	X ⁿ	X ⁿ	X ⁿ	X ⁿ	X ⁿ			
	EQ-5D-3L				X	X			X	X ^p	X	X ^p	X	X ^p	X		X ^k	

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão, avaliada por comissão de revisão independente. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à progressão objetiva do tumor (pelo *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*), morte, ou administração de quimioterapia subsequente para tratar doença residual ou progressiva, contando o que ocorresse primeiro.

As medidas de resultado secundárias foram a sobrevivência livre de progressão no linfoma anaplásico de grandes células, sistémico; taxa de remissão (completa e global); e sobrevivência global.

Análise estatística

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

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade em relação ao efeito do tratamento na medida de resultado primária.

Estimou-se que seria necessário incluir 450 doentes, para detetar razão de riscos de 0,6895 na sobrevivência livre de progressão, com um poder de 80%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral). Estimou-se que seriam necessários 238 eventos PFS ao longo de 60 meses, uma taxa anual de saídas de 5,0%, e um período de seguimento de 18 meses após a aleatorização do último doente.

Para controlar o erro de tipo I em 5%, foi usada uma estratégia de testes hierarquizada que seguiu a seguinte sequência: se a análise do efeito do tratamento na medida de resultado primário tivesse significado estatístico a um nível de alfa de 0,05, seria testado o efeito do tratamento nas medidas de resultado secundárias, pela seguinte ordem: 1. Sobrevivência livre de progressão nos doentes com linfoma anaplásico de grandes células, sistémico; 2- remissão completa por revisão centralizada; sobrevivência global; 4. taxa de resposta global por revisão centralizada.

Foi planeada uma análise interina para futilidade quando aproximadamente 50% dos doentes tivessem terminado o período de tratamento. A análise foi baseada em dados de segurança e de eficácia, com foco na taxa de resposta completa.

Resultados

O estudo teve início a 24 de Janeiro de 2013, sendo a data de corte de 15 de Agosto de 2018.

Participaram no estudo 132 centros de 17 países.

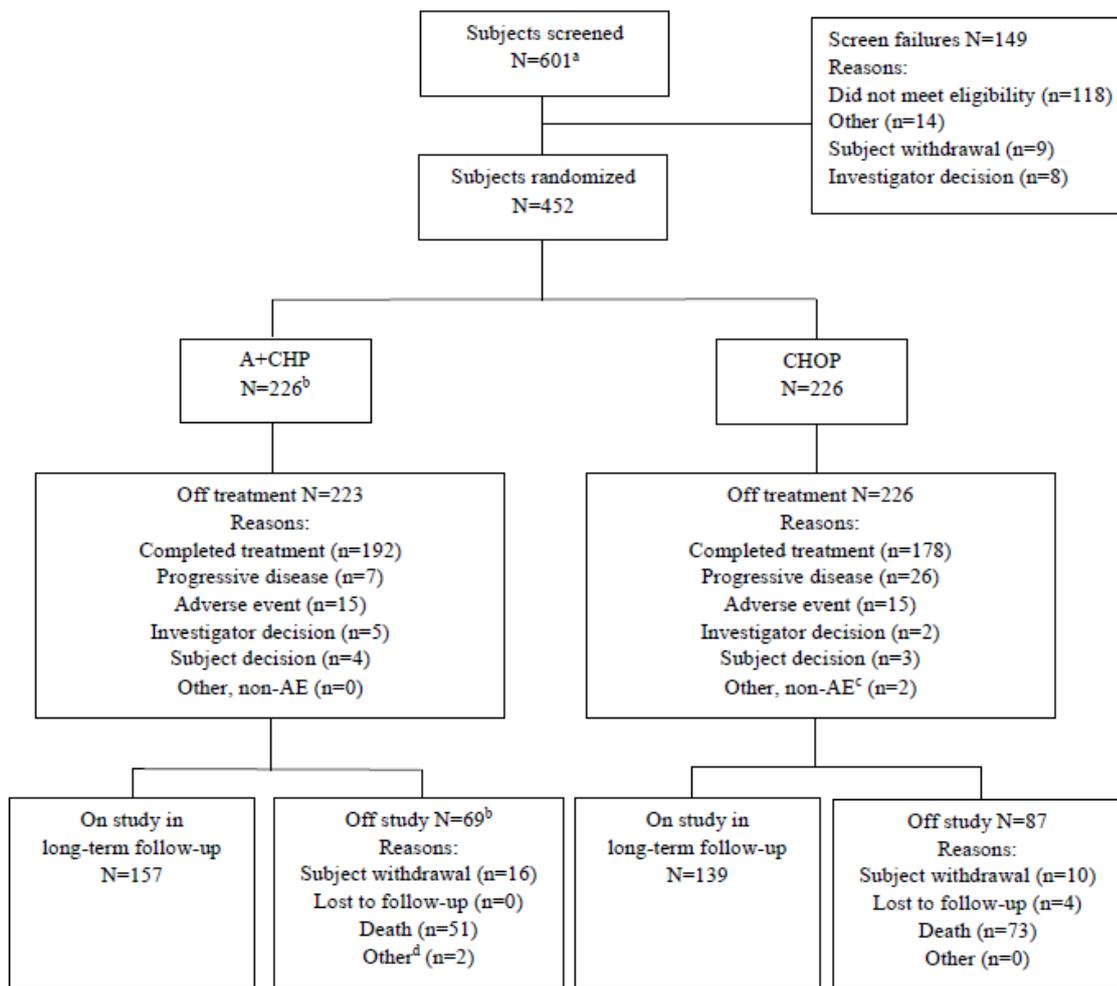
Fluxo de doentes

O estudo SGN35-014 incluiu 452 doentes, dos quais 226 alocados a brentuximab, e 226 alocados a grupo controlo. Do total, 69/226 doentes (90,6%) no grupo brentuximab, e 87/226 doentes (86,3%) no grupo controlo, saíram precocemente do estudo, a maioria por morte.

Na data de corte (15 de Agosto de 2018), o tempo mediano de seguimento era de 36,2 meses (IC95% 35,9 a 41,8).

Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes



- a Screening informed consents were obtained for 7 subjects to allow sites to perform screening activities that were not considered standard of care at their sites. The remaining 594 subjects signed the full informed consent for the study.
- b Includes 3 subjects who were randomized to the A+CHP arm but did not receive study treatment.
- c Other reasons were subject hospitalization until death for 1 subject, and death for the other subject.
- d Other reasons for study discontinuation were change in diagnosis for 1 subject and 1 subject who was found to be ineligible after randomization and who did not receive any study treatment.

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 55,1 anos, 63,0% eram do sexo masculino (brentuximab: 59%; controlo: 67%), 62% de raça branca, com exceção do género, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Do total 22% apresentavam um estado funcional ECOG 2, e 39% um estado funcional ECOG 1. Tinham linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-positivo 22% dos doentes, linfoma anaplásico de

grandes células, sistémico, ALK-negativo 48% dos doentes, e 30% apresentavam linfomas com outras histologias. O tempo médio desde o diagnóstico até ao início de tratamento foi de 1,1 meses. Do total, 27% apresentavam doença em estadio III, e 53% em estadio IV. O número de ciclos previsto era de 6 ciclos em 81% doentes, e de 8 ciclos em 19% dos doentes. No basal, havia intenção de realizar transplantação de medula óssea em 38% dos doentes. Apresentavam células CD30 positivas, 29,5% dos doentes. As características basais estavam razoavelmente equilibradas entre grupos de tratamento.

Eficácia

Sobrevivência livre de progressão na população intenção de tratar (ITT)

Na população ITT, à data de corte, tinham ocorrido 219 eventos PFS, 95 doentes no grupo brentuximab, e 55 doentes no grupo controlo.

O tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 48 meses (IC95% 35,2 a NE) no grupo brentuximab, e 20,8 meses (12,7 a 47,6) no grupo controlo (razão de riscos 0,71; IC95% 0,54 a 0,93; $p=0,0110$).

A sobrevivência livre de progressão aos 36 meses era de 57,1% (IC95% 49,9 a 63,7) no grupo brentuximab, e de 44,4% (IC95% 37,6 a 50,9) no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: resultados de eficácia (sobrevivência livre de progressão) na população ITT

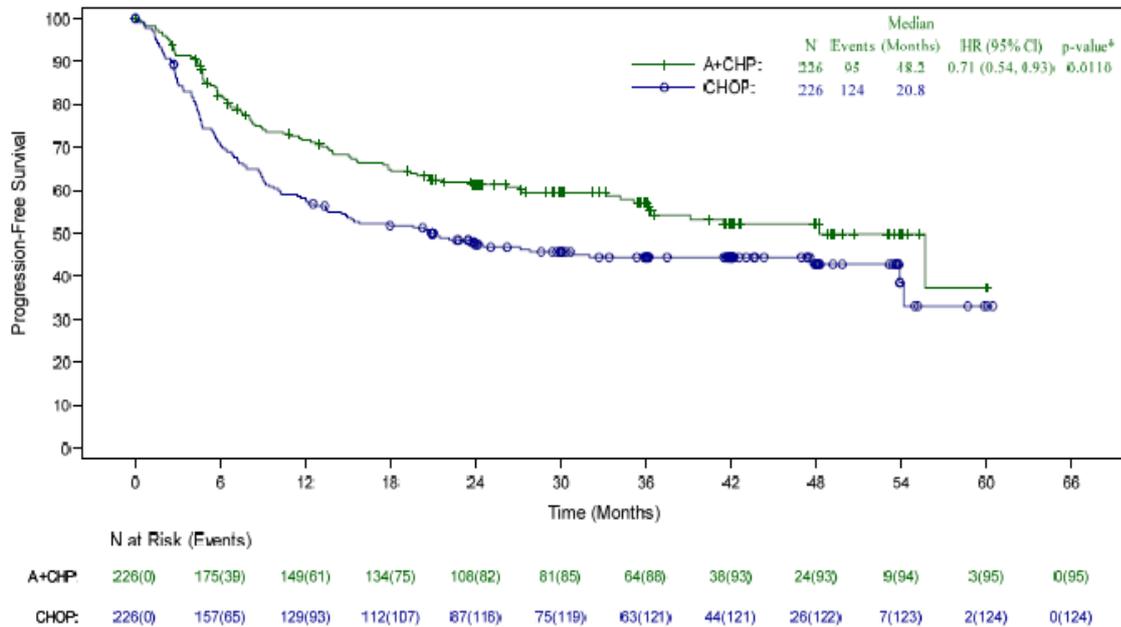
	A+CHP (N=226)	CHOP (N=226)
Number of subjects with a PFS event, n (%)	95 (42)	124 (55)
Disease progression per Cheson	71 (31)	86 (38)
Death	13 (6)	17 (8)
New therapy ^a	11 (5)	21 (9)
Stratified hazard ratio (95% CI) (A+CHP to CHOP)	0.71 (0.54, 0.93)	
Stratified log-rank P value ^b	0.0110	
Median PFS (months) (95% CI) ^c	48.20 (35.15, -)	20.80 (12.68, 47.57)
25 th , 75 th percentile	8.87, -	4.70, -
Observed min, max	0.03+, 60.06+	0.03+, 60.45+
Censored, n (%)	131 (58)	102 (45)
Estimated progression-free rate (95% CI) ^c at:		
6 months	82.1% (76.4%, 86.6%)	70.8% (64.3%, 76.3%)
12 months	71.7% (65.1%, 77.2%)	58.2% (51.4%, 64.3%)
24 months	61.4% (54.4%, 67.6%)	47.4% (40.6%, 53.8%)
36 months	57.1% (49.9%, 63.7%)	44.4% (37.6%, 50.9%)
Median PFS follow-up (months) (95% CI) ^d	35.91 (32.26, 41.46)	41.79 (36.04, 42.12)

New anticancer therapy to treat residual or progressive disease initiated prior to IRF-documented progression per Cheson, including palliative radiotherapy. No subjects had an event due to palliative radiotherapy.
From stratified log-rank test with stratification factors (ALK-positive sALCL: Yes/No and IPI score: 0-1/2-3/4-5) at randomization.
PFS rate is estimated using Kaplan-Meier methods and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
Median PFS follow-up is calculated from the Kaplan-Meier method switching the PFS event/censored status, i.e. PFS event as censored and censored as PFS event.

Fonte: Extraído de referência 2

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão encontram-se na Figura 3.

Figura 3: sobrevivência livre de progressão na população ITT

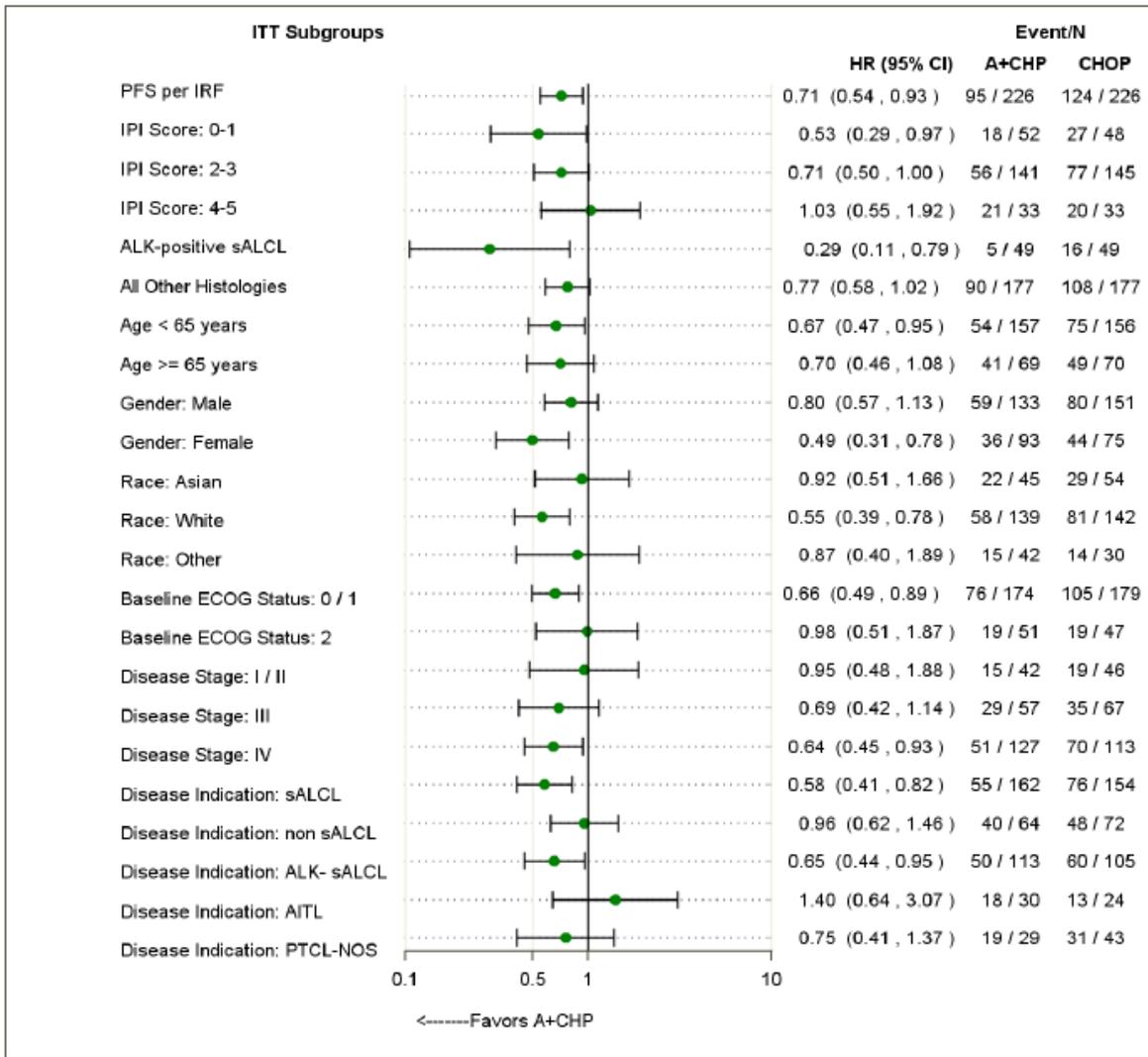


* Computed from log-rank test using stratification factors (ALK-positive sALCL: Yes/No and IPI score: 0-1/2-3/4-5) at randomization

Fonte: Extraído de referência 2

Na Figura 4 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão em subgrupos pré-especificados. O efeito do tratamento parece consistente em todos os subgrupos.

Figura 4: Sobrevivência livre de progressão em subgrupos pré-especificados



Fonte: Extraído de referência 2

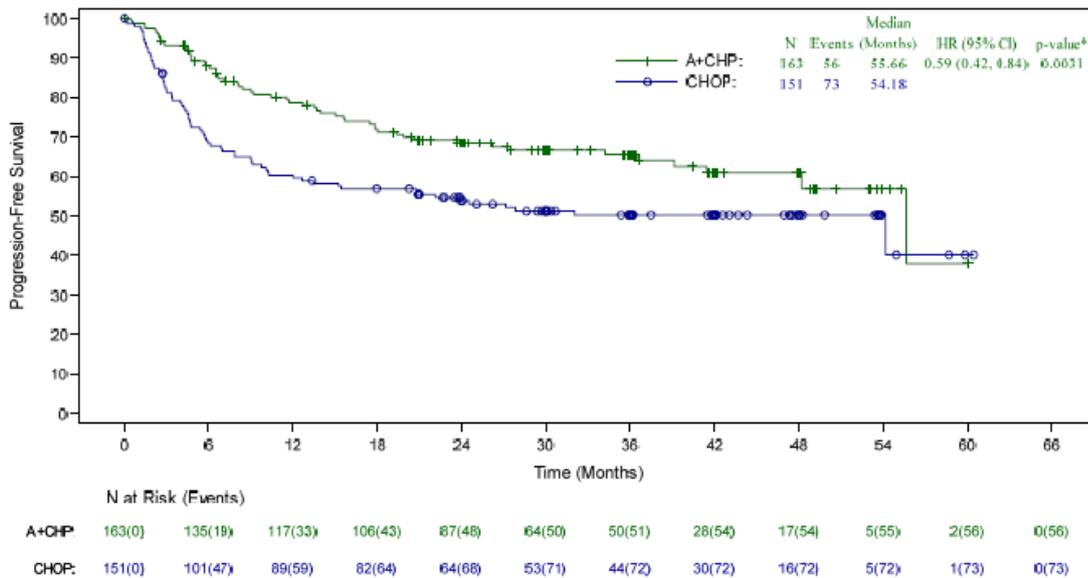
Sobrevivência livre de progressão na população de doentes com linfoma anaplásico de grandes células, sistémico

Do total, 316/452 doentes (70%) apresentavam linfoma anaplásico de grandes células, sistémico.

O tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 55,66 meses (IC95% 48,2 a NE) no grupo brentuximab, e 54,18 meses (13,44 a NE) no grupo controlo (razão de riscos 0,59; IC95% 0,42 a 0,84; p= 0,0031).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão na população de doentes com linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, encontram-se na Figura 5.

Figura 5: *eficácia (sobrevivência livre de progressão) em doentes com linfoma anaplásico de grandes células, sistémico*



* Computed from log-rank test using stratification factors (ALK-positive sALCL: Yes/No and IPI score: 0–1/2–3/4–5) at randomization

Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de remissão completa na população ITT

Na população ITT, à data de corte, tinha-se observado remissão completa em 153/226 doentes (68%; IC95% 61,2 a 73,7) no grupo brentuximab, e em 126/226 doentes (56%; IC95% 49,0 a 62,3) no grupo controlo (p= 0,0066).

Na população ITT, à data de corte, tinha-se observado uma resposta global (RC + RP) em 83%; IC95% 77,7 a 87,8) no grupo brentuximab, e em 72%; IC95% 65,8 a 77,9) no grupo controlo (p= 0,0032).

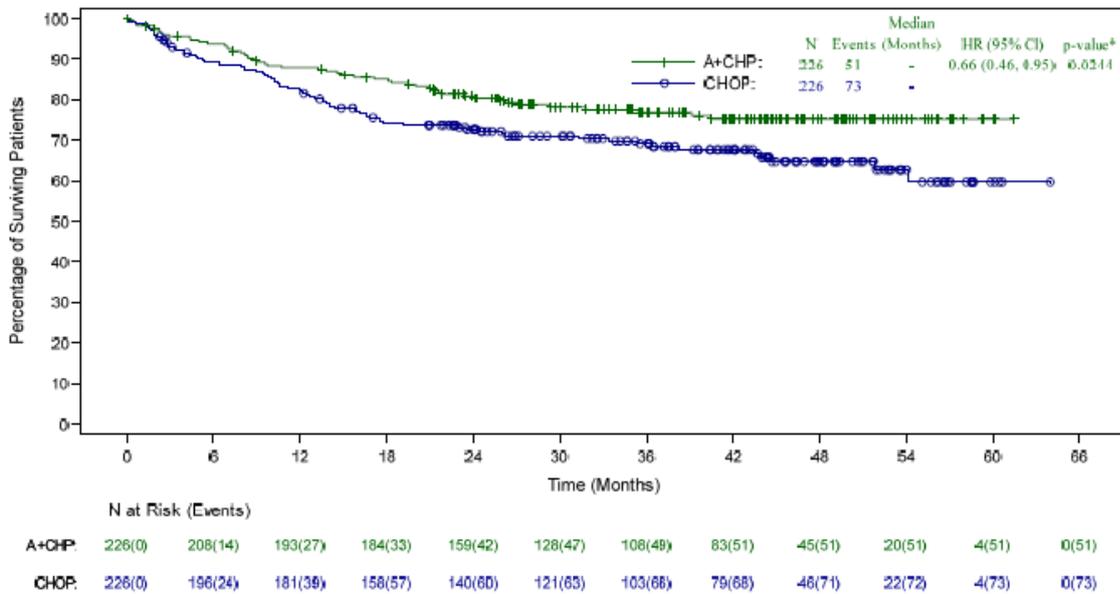
Sobrevivência global na população intenção de tratar (ITT)

Na população ITT, à data de corte, tinham ocorrido 51 mortes (6%) no grupo brentuximab, e 73 mortes (8%) no grupo controlo (razão de riscos 0,66; IC95% 0,46 a 0,95; p= 0,0244).

Com um tempo mediano de observação de 42,1 meses (IC95% 40,4 a 43,8), a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Figura 6.

Figura 6: sobrevivência global na população ITT

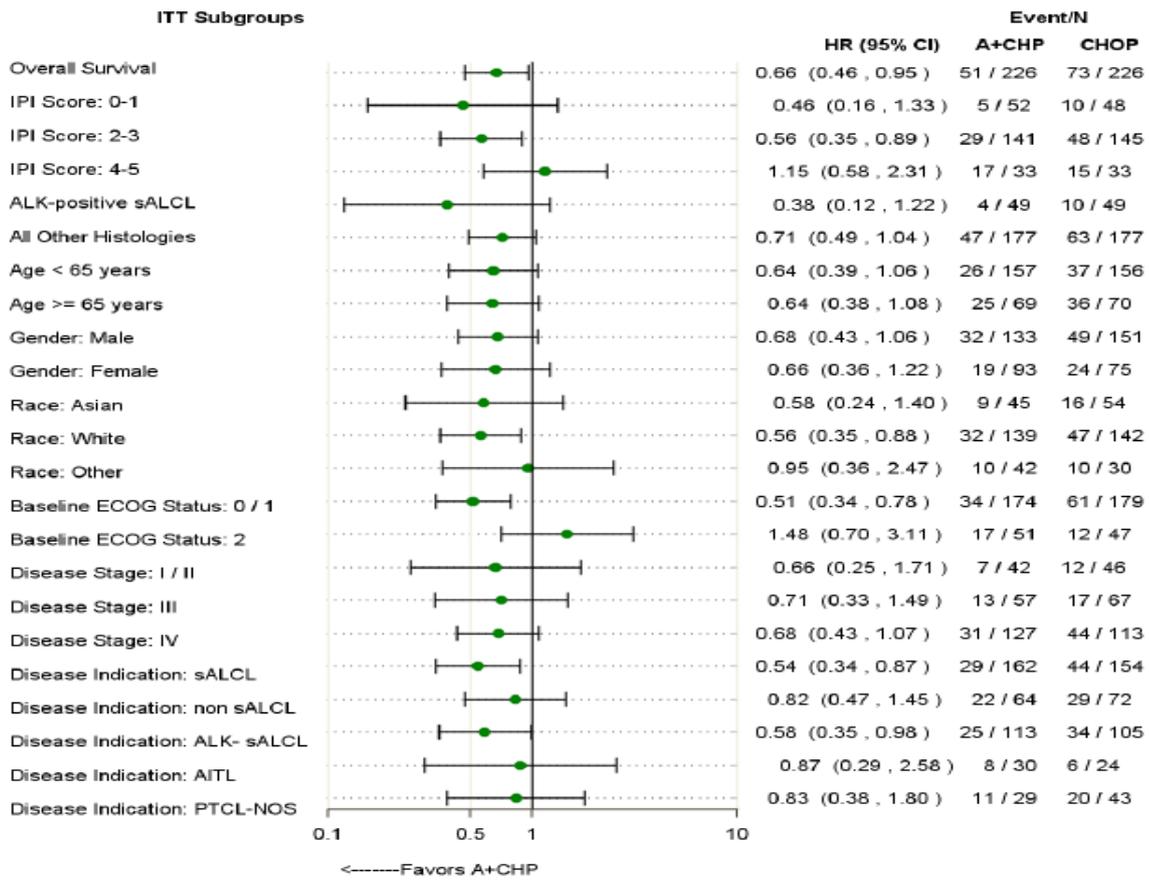


* Computed from log-rank test using stratification factors (ALK-positive sALCL: Yes/No and IPI score: 0–1/2–3/4–5) at randomization.

Fonte: Extraído de referência 2

Na Figura 7 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência global em subgrupos pré-especificados. O efeito do tratamento parece consistente em todos os subgrupos.

Figura 7: sobrevivência global em subgrupos pré-especificados



Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 221/223 doentes (99%) no grupo brentuximab, e em 221/226 doentes (98%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 87/223 doentes (39%) no grupo brentuximab, e em 87/226 doentes (38%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 14/223 doentes (6%) no grupo brentuximab, e em 15/226 doentes (7%) no grupo controlo.

Eventos adversos mais frequentes no grupo brentuximab foram, entre outros, diarreia (38% vs 20%), náuseas (46% vs 38%), vômitos (26% vs 17%), pirexia (26% vs 19%), e diminuição do apetite (17% vs 12%).

Do total, 8 doentes (4%) no grupo brentuximab e 16 doentes (7%) no grupo controlo, tiveram um evento adverso fatal.

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: eventos adversos mais frequentes

Preferred Term	A+CHP (N=223) n (%)	CHOP (N=226) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	221 (99)	221 (98)
Nausea	103 (46)	87 (38)
Peripheral sensory neuropathy	100 (45)	92 (41)
Diarrhoea	85 (38)	46 (20)
Neutropenia	85 (38)	85 (38)
Constipation	64 (29)	67 (30)
Alopecia	58 (26)	56 (25)
Pyrexia	58 (26)	42 (19)
Vomiting	57 (26)	39 (17)
Fatigue	54 (24)	46 (20)
Anaemia	46 (21)	36 (16)
Febrile neutropenia	41 (18)	33 (15)
Decreased appetite	39 (17)	27 (12)
Dyspnoea	32 (14)	24 (11)
Headache	31 (14)	31 (14)
Dizziness	28 (13)	20 (9)
Cough	27 (12)	22 (10)
Hypokalaemia	27 (12)	18 (8)
Stomatitis	27 (12)	27 (12)
Asthenia	26 (12)	16 (7)
Weight decreased	26 (12)	17 (8)
Insomnia	25 (11)	31 (14)
Myalgia	24 (11)	19 (8)
Oedema peripheral	24 (11)	18 (8)
Rash	22 (10)	15 (7)

This table only includes adverse events that occurred within safety analysis period, as defined as Day 1 up to 30 days after the last dose of any component of the regimen. Treatment-emergent adverse events are presented and defined as newly occurring (not present at baseline) or worsening after first dose of brentuximab vedotin or any component of multi-agent chemotherapy (CHOP or CHP).

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de brentuximab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, brentuximab mostrou benefício adicional em relação ao comparador em termos de sobrevivência global, sobrevida livre de progressão, e taxa de resposta global.

Em relação à sobrevivência global, na população ITT, à data de corte tinham ocorrido 51 mortes (6%) no grupo brentuximab, e 73 mortes (8%) no grupo controlo (razão de riscos 0,66; IC95% 0,46 a 0,95; $p=0,0244$). Contudo, apesar de um tempo mediano de observação de 42,1 meses (IC95% 40,4 a 43,8), os resultados são ainda muito imaturos, sendo que a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, na população ITT, o tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 48 meses (IC95% 35,2 a NE) no grupo brentuximab, e 20,8 meses (12,7 a 47,6) no grupo controlo (razão de riscos 0,71; IC95% 0,54 a 0,93; $p=0,0110$), uma diferença mediana de 27 meses. Contudo, na população de doentes com linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, a diferença entre grupos de tratamento foi menor: o tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 55,66 meses (IC95% 48,2 a NE) no grupo brentuximab, e 54,18 meses (13,44 a NE) no grupo controlo (razão de riscos 0,59; IC95% 0,42 a 0,84; $p=0,0031$), uma diferença de 1,5 meses.

Na população ITT, à data de corte, tinha-se observado remissão completa em 153/226 doentes (68%; IC95% 61,2 a 73,7) no grupo brentuximab, e em 126/226 doentes (56%; IC95% 49,0 a 62,3) no grupo controlo ($p=0,0066$).

Em termos de eventos adversos, não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em termos de eventos adversos, eventos adversos graves, ou descontinuação de tratamento por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como alta para a sobrevivência livre de progressão, e como moderada para todas as outras medidas de resultado [no caso da sobrevivência global classificada como moderada/baixa].

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Isto significa que que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de brentuximab “em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona para tratamento de doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico não previamente tratado”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de brentuximab em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, numa única população (Doentes com linfoma não Hodgkin anaplásico de grandes células, de linfócitos T, CD30 positivo, sem tratamento prévio), em que a intervenção era brentuximab em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, e o comparador era o regime CHOP.

Considerou-se que o único estudo submetido (SGN35-014 [ECHELON-2]) era relevante para a presente avaliação, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com o comparador selecionado na matriz de avaliação.

O estudo SGN35-014 (ECHELON-2)² foi um estudo multicêntrico (132 centros de 17 países; 45% do doentes de centros da Europa, 28% dos EUA, 21% da Ásia e 6% de outros locais), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 452 doentes adultos, com linfoma de células T periférico, CD30-positivo, sem tratamento prévio, e aleatorizou os doentes, na proporção de 1:1, para receberem brentuximab por via endovenosa, na dose de 1,8 mg/kg, a cada três semanas em combinação com CHP (n= 226), ou para receberem CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, e prednisolona; n= 226), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com linfoma de células T periférico, CD30-positivo, diagnosticado de novo. As histologias elegíveis eram as seguintes: linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-positivo, com uma pontuação do índice de prognóstico internacional (IPI) igual ou superior a 2; linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-negativo; linfoma de células T periférico não especificado de outro modo; linfoma de células T angioimunoblástico; linfoma/leucemia de células T do adulto; linfoma de células T associado a enteropatia; e linfoma de células T hépato-esplénico. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença captando fluorodesoxiglicose (FDG) na PET e doença mensurável com pelo menos 1,5 cm na TAC, apresentar um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2, e terem função hepática, renal e hematológica adequada.

Em relação à sobrevivência global, na população ITT, à data de corte tinham ocorrido 51 mortes (6%) no grupo brentuximab, e 73 mortes (8%) no grupo controlo (razão de riscos 0,66; IC95% 0,46 a 0,95; $p=0,0244$). Contudo, apesar de um tempo mediano de observação de 42,1 meses (IC95% 40,4 a 43,8), os resultados eram ainda muito imaturos, não tendo a mediana de sobrevivência global sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento. Por este motivo, considerou-se que os resultados de sobrevivência global não são confiáveis. Em relação à sobrevivência livre de progressão, na população ITT, o tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 48 meses (IC95% 35,2 a NE) no grupo brentuximab, e 20,8 meses (12,7 a 47,6) no grupo controlo (razão de riscos 0,71; IC95% 0,54 a 0,93; $p=0,0110$), uma diferença mediana de 27 meses. Na população de doentes com linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, o tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 55,66 meses (IC95% 48,2 a NE) no grupo brentuximab, e 54,18 meses (13,44 a NE) no grupo controlo (razão de riscos 0,59; IC95% 0,42 a 0,84; $p=0,0031$), uma diferença de 1,5 meses. Em relação à remissão completa, na população ITT, à data de corte tinha-se observado remissão completa em 153/226 doentes (68%; IC95% 61,2 a 73,7) no grupo brentuximab, e em 126/226 doentes (56%; IC95% 49,0 a 62,3) no grupo controlo ($p=0,0066$). Em termos de eventos adversos, não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em termos de número de eventos adversos, eventos adversos graves, ou descontinuação de tratamento por eventos adversos.

O estudo incluiu doentes com linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-positivo, com uma pontuação do índice de prognóstico internacional (IPI) igual ou superior a 2; linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-negativo; linfoma de células T periférico não especificado de outro modo; linfoma de células T angioimunoblástico; linfoma/leucemia de células T do adulto; linfoma de células T associado a enteropatia; e linfoma de células T hépato-esplénico. Contudo, trata-se de linfomas diferentes, com diferentes prognósticos, que são habitualmente tratados com regimes terapêuticos diferentes. Do total, 70% dos doentes tinham linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-positivo, ou linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, ALK-negativo. Assim, a generalização dos resultados deste estudo para outras histologias que não linfoma anaplásico de células grandes sistémico é problemática. No entanto, como a indicação aprovada é apenas para este tipo de linfoma, que representa 70% da população do estudo, considerou-se a inclusão de outros tipos de linfoma no estudo SGN35-014 como não problemática. No entanto, considerou-se que este facto reduz a confiança nas estimativas de efeito, sobretudo em relação à sobrevivência global e taxa de resposta global, por estas medidas de resultado não terem sido incluídas nas análises de subgrupos (doentes com

linfoma anaplásico de grandes células, sistémico) controladas para multiplicidade. Em relação à sobrevivência livre de progressão na população de doentes com linfoma anaplásico de grandes células, sistémico, a diferença entre grupos de tratamento foi menor do que na população ITT. Embora o TAIM justifique este resultado pelo facto de a mediana de sobrevivência livre de progressão ter sido influenciada por 1 evento quando existiam apenas 5 doentes em risco em cada braço, a verdade é que, esta estimativa, representa a melhor estimativa disponível do efeito do tratamento na população de interesse.

Concluiu-se que o estudo mostrou benefício adicional não quantificável do regime de brentuximab em relação ao regime comparador em termos de sobrevivência livre de progressão.

Conclusões

Concluiu-se que existe indicação de que brentuximab em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona apresentou benefício adicional não quantificável em relação a CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, e prednisolona).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de brentuximab “em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona para tratamento de doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico não previamente tratado”.

Concluiu-se que existe indicação de que brentuximab em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, e prednisolona).

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 452 doentes adultos, com linfoma de células T periférico, CD30-positivo, sem tratamento prévio, que aleatorizou os doentes, na proporção de 1:1, para receberem brentuximab por

via endovenosa, na dose de 1,8 mg/kg, a cada três semanas em combinação com CHP (n= 226), ou para receberem CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, e prednisolona; n= 226), mostrou benefício adicional em relação ao comparador em termos de sobrevivência livre de progressão: na população de doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico, o tempo mediano até à progressão da doença ou morte foi de 55,66 meses (IC95% 48,2 a NE) no grupo brentuximab, e 54,18 meses (13,44 a NE) no grupo controlo (razão de riscos 0,59; IC95% 0,42 a 0,84; p= 0,0031), uma diferença de 1,5 meses.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Brentuximab vedotina (Bv) em associação com CHP (ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona, Bv+CHP) comparado com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona) para o tratamento de doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) não previamente tratado.

Não foram considerados subgrupos, uma vez que não existe evidência de heterogeneidade na população-alvo com consequências potenciais na avaliação económica.

O modelo baseou-se nos resultados obtidos no ensaio clínico ECHOLEN-2. Os resultados assumiram a comparabilidade entre a população portuguesa e a população incluída no estudo, após validação por peritos portugueses.

Foi desenvolvido um modelo de tipo Markov com 3 estádios: Pré-progressão (PFD), Pós-progressão (PD) e morte. Os ciclos foram de 21 dias, tendo sido implementada uma correção de meio ciclo. Os doentes entram no modelo no estágio de saúde PFD. A partir daí, podem transitar para os estádios de saúde PD ou morte. Todos os doentes iniciam o tratamento sistémico em primeira linha no estágio PFD com o regime Bv+CHP ou com o regime CHOP.

A eficácia clínica nos braços Bv+CHP e CHOP advém dos dados do ensaio clínico ECHELON-2. No que diz respeito ao tratamento planeado, foram utilizados os dados do ensaio clínico ECHELON-2, para um período entre 6 a 8 semanas. No que diz respeito às terapias de consolidação, foram incluídos custos

com base nas proporções de doentes observados no estudo ECHELON-2. Assumiu-se que estes custos seriam incorridos 6 meses após o início do tratamento com A+CHP ou CHOP (período validado para a prática portuguesa e sujeito a análise de sensibilidade).

Uma vez que o período de acompanhamento do estudo ECHELON-2 foi mais curto que o horizonte temporal considerado no modelo (45 anos), foi necessária a extrapolação dos dados, que foi realizada com os métodos habituais. O modelo aplica um multiplicador de 1,21 às tabelas de mortalidade, refletindo o aumento esperado na mortalidade dos doentes com remissão a longo termo face à população geral (esta hipótese também foi validada por peritos).

A qualidade de vida foi avaliada no ensaio ECHELON-2 usando o questionário EQ-5D-3L. Aos dados do questionário EQ-5D-3L foi aplicada a tarifa portuguesa de forma a gerar dados específicos do contexto nacional. Foi justificada a impossibilidade de mapeamento para EQ-5D-5L.

Para a análise de custos, os autores consideraram as seguintes dimensões: tratamento com Bv+CHP ou CHOP, incluindo aquisição, administração e medicação concomitante; gestão da doença, discriminado entre pré e pós-progressão; tratamento de efeitos adversos relacionados com a terapêutica inicial, estimados através do número médio de eventos por doente e do respetivo custo unitário de tratamento; tratamento de consolidação subsequente com TACE ou radioterapia baseado nas proporções observadas no estudo ECHELON-2; linhas subsequentes com TACE, ou quimioterapia; cuidados terminais, aplicados à entrada no estágio “morte”.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão. O medicamento não é custo-efetivo no contexto português, enquanto o rácio de custo-efetividade incremental é marcado por incertezas na sobrevivência devido à imaturidade dos dados do estudo clínico. Assim, foi recomendado que o financiamento seja condicional a uma redução do preço.

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

11. Conclusões

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

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

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (brentuximab). INFARMED IP. 1/2022

Clinical Study Report (SGN35-014) – A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedontin and CHP (A+CHP) versus CHOP in frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. 15 October 2018.