

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

COLUMVI (GLOFITAMAB)

Em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico

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

04/04/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Glofitamab

Nome do medicamento: Columvi

Apresentação(ões):

Columvi - 1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 2.5 mg/2.5 ml, registo n.º 5860754

Columvi - 1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/10 ml, registo n.º 5860762

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Columvi (Glofitamab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico”.

A Comissão concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de glofitamab em relação a melhores cuidados de suporte (MCS).

A Comissão concluiu ainda que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de glofitamab em relação a axicabtagene ciloleucel; tisagenlecleucel; ou polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab. Contudo, a Comissão ficou convencida da utilidade do fármaco pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Columvi (glofitamab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador MCS e uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual, para os demais comparadores selecionados na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial 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 Não Hodgkin B Difuso de Grandes Células é uma proliferação neoplásica de linfócitos B maduros monoclonais, de comportamento clínico agressivo. O seu curso é inevitavelmente fatal sem tratamento adequado. A sua incidência aumenta com a idade sendo a idade média de diagnóstico entre os 65 e os 70 anos.

Esta entidade nosológica é o tipo de linfoma mais prevalente no mundo, representando cerca de 40% de todos os casos. Os últimos dados populacionais publicados em Portugal referem-se ao Registo Oncológico Nacional de 2019. Nesse ano foram diagnosticados 2058 casos Linfoma Não Hodgkin. A percentagem prevista do subtipo Difuso de Grandes Células B estima-se corresponder a 35% na população portuguesa o que corresponde a 720 casos/ano. A incidência crescente dos linfomas é uma tendência transversal no mundo ocidental, pelo que dados de base populacional mais actualizados poderão apresentar números mais elevados.

Desde há sensivelmente 2 décadas, a terapêutica padrão de primeira linha é constituída por imunoquimioterapia com esquema de quimioterapia baseado em antraciclina (CHOP) e o anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximab, que oferece taxas de resposta de 60-70%. No entanto, cerca de um terço dos doentes recai após ter obtido remissão completa na primeira linha e cerca de 10% dos doentes são primariamente refractários.

A recaída ou refractariedade ditam um agravamento muito significativo do prognóstico, especialmente se a recaída for precoce (menos de 1 ano após diagnóstico) ou se localizada no sistema nervoso central.

Os factores de prognóstico independentes associados a maior risco de recaída, agrupados nas ferramentas de estratificação Índice Prognóstico Internacional (IPI) e Índice Prognóstico Internacional revisto (IPI-R) são idade (< 60 anos versus >60 anos), estadiamento clínico de Ann Arbor (localizado versus avançado), número de locais extra-nodais envolvido (<1 versus >1), status funcional (0/1 versus >2) e valor sérico de LDH.

A quimioterapia de salvage (com esquema baseado em platina), seguida de consolidação com transplante autólogo de medula óssea constituem o standard para a segunda linha de linfoma B difuso de grandes células recaído/refractário em doentes jovens e sem co-morbididades significativas.

As taxas de resposta aos esquemas de quimioterapia de salvage variam entre 45 e 63% conforme o esquema seleccionado.

Para os doentes que obtêm resposta parcial ou resposta completa, segue-se transplante autólogo de medula óssea, com sobrevivência livre de progressão aos 3 anos de 53%.

No entanto, cerca de metade dos doentes não atingirá a fase de transplante por ausência de resposta adequada e cerca de metade dos doentes recairá após transplante.

Para os doente não elegíveis para transplante autólogo de medula óssea (por idade ou co-morbididades), o tratamento de segunda linha é constituído por imunoquimioterapia com intuito paliativo, com baixas taxa de resposta e sobrevida livre de progressão de apenas 6,7 meses

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O glofitamab, um anticorpo monoclonal biespecífico, é designado como activador bifuncional de células T (bifunctional T-cell engager - BiTE) ou seja, tem especificidade de ligação para um antígeno associado ao tumor num braço e, no outro braço, especificidade de ligação para um receptor de activação expresso por células T (CD3).

O glofitamab liga-se simultaneamente ao antígeno CD20 na célula B e ao CD3 na célula T, permitindo a formação de uma sinapse imunológica com subsequente activação e proliferação das células T, secreção de citocinas e libertação de proteínas citolíticas que resultam na lise das células B que expressam CD20.

O glofitamab distingue-se na classe emergente de anticorpos biespecíficos dirigidos ao CD20 e ao CD3 pela configuração de ligação tumor-célula T 2:1 que confere bivalência para o CD20 (células B) e monovalência para o CD3 (células T) (3). O Columvi estará disponível sob a forma de concentrado de 2,5 mg e 10 mg para solução para perfusão.

Vários desenvolvimentos científicos recentes vieram enriquecer o armamentário disponível para tratamento de terceira linha em doentes com LDGCB. Para a segunda recaída estão actualmente aprovadas em Portugal as seguintes estratégias:

Imunoterapia com recurso a Células T com Recetores Quiméricos de Antígenos (*Chimeric Antigen Receptor T cells - CAR-T cells*), com potencial curativo para os doentes em recaída após transplante e para os que não são elegíveis para transplante autólogo de medula óssea (ATMO).

As taxas de resposta completa dos estudos que ditaram a aprovação desta terapêutica situam-se entre 40-60% e sobrevida global entre 12-19 meses. Os principais efeitos adversos são síndrome de libertação de citocinas e toxicidade neurológica, geralmente tratados em contexto de enfermagem, mas que podem exigir transferência para Unidade de cuidados intensivos para suporte de órgão.

No entanto, muitos doentes não são elegíveis para receber tratamento com *CAR-T cells* pela forma de apresentação da doença na recaída (massas volumosas, envolvimento do sistema nervoso central e tratamento recente com fármacos que provocam depleção linfocitária são alguns dos critérios de exclusão actualmente em vigor em Portugal), co-morbididades (disfunção neurológica prévia) ou

limitações logísticas (dificuldade de acesso a centro credenciado ou cinética muito agressiva que não se compadeça com tempo de espera).

Associação imunoquimioterapia + conjugado anticorpo-fármaco (polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab) – esta combinação foi testada num ensaio de fase 2 num grupo de doentes inelegíveis para transplante autólogo (por idade, co-morbilidades ou por recaída após ATMO), obtendo taxas de resposta de 40%, com resposta completa de 39%, sobrevida global de 12.4 meses e sobrevida livre de progressão de 6.6 meses. As principais toxicidades incluem citopénias, infecções e sobretudo neuropatia periférica. Este perfil de toxicidades torna inviável a utilização desta estratégia em alguns grupos de doentes, nomeadamente doentes com citopenias persistentes e/ou com neuropatias periféricas

Melhores cuidados de suporte (que podem incluir esquemas de imunoquimioterapia, radioterapia e corticoterapia) – um estudo nórdico de base populacional mostrou sobrevida global média de 6 meses, sobrevida global e sobrevida livre de doença aos 2 anos de 22% e 12% respectivamente.

Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável

Horizonte temporal/Duração do tratamento

A duração prevista da terapêutica com o fármaco no máximo de 8,3 meses (12 ciclos), ou até progressão da doença ou toxicidade não controlável (número mediano de ciclos de tratamento - 5 ciclos).

É expectável a realização de exames imagiológicos (TAC e ou PET-CT) para avaliação de resposta intermédia após 4-6 ciclos de tratamento e sempre que exista suspeita clínica de progressão de doença ou resposta em harmónio

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

De acordo com os dados epidemiológicos citados na introdução (Registo Oncológico Nacional 2019), o número de novos casos anuais é de cerca de 720. A incidência crescente dos linfomas é uma tendência transversal no mundo ocidental (com taxas de aumento citadas por diferentes registos populacionais entre 1 e 2%, pelo que se estima que o número de doentes possa ascender a 790/ano em 2025. Dos doentes tratados com intenção curativa (imunoquimioterapia com antraciclinas), cerca de um terço serão primariamente refractários e de entre os que obtêm resposta completa no final da primeira linha, cerca de 40% estarão em recaída ao fim de 5 anos. Na primeira recaída, apenas cerca de um terço dos doentes serão elegíveis e chegarão a completar quimioterapia de salvage de alta dose e consolidação com transplante autólogo de medula óssea. Destes doentes, apenas 50% se manterão em resposta completa duradoura. Estima-se que, do conjunto de doentes diagnosticados com LDGCB por ano, 95% serão tratados com uma primeira linha terapêutica. Destes, 32% avançam para tratamento de segunda linha. Dos doentes tratados em segunda linha, 57% são tratados com uma terceira linha.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de glofitamab *“para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico”*.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de glofitamab.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistêmico, elegíveis para tratamento com CAR-T cells	▪ Glofitamab	▪ CAR-T cells
Adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistêmico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells	▪ Glofitamab	▪ Polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab
Adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistêmico, com comorbilidades, contraindicações para polatuzumab e/ou bendamustina	▪ Glofitamab	▪ Melhores cuidados de suporte / ChT+RT

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A administração de Glofitamab é realizada em ciclos de 21/21 dias, por 12 ciclos. No ciclo 1 dia+1 (pré-tratamento com Obinutuzumab e escalada de dose), é realizada administração endovenosa de Obinutuzumab 1000mg em 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Administrar 50 mg/hora durante a primeira hora. A taxa da infusão pode ser subida, se não houver sinais de reacção infusional, em incrementos de 50 mg/hora a cada 30 minutos até um máximo de 400 mg/hora. Em dia+8 cumpre-se administração endovenosa de Glofitamab 2,5mg em 25 mL de cloreto de sódio 0,9%, em 4 horas. Em dia+15 cumpre-se administração endovenosa de Glofitamab 10mg em 50 mL de cloreto de sódio 0.9%, em 4 horas. No ciclo 2 e subsequentes, administração endovenosa de Glofitamab 30mg em 100 mL de cloreto de sódio 0,9%, em 4 horas (no ciclo 2). Na ausência de reacções infusionais ou síndrome de libertação de citocinas, a duração da infusão pode ser reduzida para 2 horas a partir do 3º ciclo. No caso de síndrome de libertação de citocinas com doses anteriores, a duração da infusão deve ser mantida em 4 horas e pode ser estendida para máx. 8 horas. Deve-se monitorizar a perfusão e durante, pelo menos, 10 horas após a administração da primeira dose de Glofitamab (Ciclo 1 Dia 8) para vigilância sinais e sintomas de potencial síndrome de libertação de citocinas (SLC). Também é recomendado para doentes que apresentaram SLC grau ≥ 2 com doses anteriores de Glofitamab. A hospitalização para infusões de obinutuzumab ou glofitamab previamente toleradas não é necessária, a menos que pacientes apresentam alto risco de SLC, ou conforme indicado clinicamente pelo médico assistente. Tratamento deve ser mantido até um total de 12 ciclos, toxicidade inaceitável ou progressão.
----------------------	--------------------------	--

	Medicamento comparador	Terapia celular com Células T com Recetores Quiméricos de Antígenos (CAR-T's): - referência para centro especializado, discussão em reunião multidisciplinar e aceitação do doente. - colheita de células T (aférese) e envio para manufactura de células. - tratamento de bridging (de acordo com decisão médico assistente – protocolos de imunoquimioterapia, radioterapia ou corticoterapia), seguido de re-estadiamento pré-infusão (preferencialmente por PET-CT). - linfodepleção (de acordo com protocolo da instituição), em regime de ambulatório - admissão hospitalar (em unidade dedicada e certificada para o efeito) para infusão produto celular e vigilância toxicidades, com duração de pelo menos 7-10 dias (na ausência de complicações). Após a alta, o doente deverá permanecer acompanhado ininterruptamente por cuidador designado, em local que permita recurso aos serviços de urgência do centro em menos de 20 minutos. - seguimento em regime de ambulatório, com avaliação clínica e analítica regular - avaliação resposta imagiológica por PET-CT em dia+30, +60 e +100 (reportada de acordo com critérios LYRIC) Rituximab-Bendamustina-Polatuzumab: - 6 ciclos de 21/21 dias - No ciclo 1: Bendamustina 90mg/m² ev em 500ml de soro fisiológico 0,9% em 30 mins, em dias +2 e +3 Polatuzumab 1,8 mg/Kg (cap dose a 240mg) ev em 100mL de soro dextrosado, em dia+2 Rituximab 375mg/m² ev em 500mL de soro fisiológico 0,9% em dia+1 - No ciclo 2 e subsequentes: Bendamustina 90mg/m² ev em 500ml de soro fisiológico 0,9% em 30 mins, em dias +1 e +2 Polatuzumab 1,8 mg/Kg (cap dose a 240mg) ev em 100mL de soro dextrosado, em dia+1 Rituximab 375mg/m² ev em 500mL de soro fisiológico 0,9% em dia+1
--	--------------------------------------	--

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Pré-medicação: - Dexametasona 20mg ev 1 hora antes da infusão, nos ciclos 1 a 3 para todos os doentes. - Dexametasona 20mg ev 1 hora antes da infusão, no ciclo4 e subsequentes para os doentes que desenvolveram síndrome de libertação de citocinas (SLC) nos ciclos prévios. - Paracetamol 1000mg per os, 30 minutos antes da infusão - Anti-histamínico (de acordo com protocolo institucional – ex: dexclorfeniramina 2mg ou loratadina 10mg) via oral, 30 minutos antes de infusão
	Medicamento comparador	Rituximab-Bendamustina-Polatuzumab - de acordo com protocolo da instituição, habitualmente: - anti-emético com granisetrom 3mg ev - paracetamol 1000mg ev/per os, 30 minutos antes de infusão - anti-histamínico ev/per os, 30 minutos antes de infusão

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o CSR do estudo NP30179². O estudo NP30179² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 34 centros, de 13 países (Portugal não participou), de fase 1-2, de braço único, aberto, que teve várias coortes, das quais a Parte 2 (coortes com múltiplos doentes) é relevante para esta avaliação, por incluir a população de interesse, ou seja, doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, que reberam glofitamab na dose de interesse, tendo avaliado o efeito do tratamento com glofitamab, na taxa de resposta completa. Este estudo, isoladamente, por ser de braço único, e não informar nenhuma das comparações definidas na matriz de avaliação, foi considerado que, isoladamente, não era relevante para a presente avaliação.

Como o estudo NP30179² foi um estudo de fase 1-2, de braço único, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura (RSL)³ procurando identificar estudos sobre o tratamento de doentes com linfoma difuso de grandes células B, recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico.

A RSL³ identificou 16 estudos, dos quais 6 estudos incluíam os comparadores de interesse: 4 estudos de axicabtagene ciloleucel (Frank et al, 2021; Sanderson et al, 2020; ZUMA-9; ZUMA-1⁴), um estudo de tisagenlecleucel (JULIET)⁵, e um estudo de polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab (GO29365)⁶.

O TAIM submete depois comparações indiretas ajustadas⁷, não ancoradas, entre o estudo NP30179 (glofitamab) e o estudo ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel); entre o estudo NP301792 (glofitamab) e o estudo GO29365 (polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab); e entre o estudo NP301792 (glofitamab) e o estudo JULIET (tisagenlecleucel). Considerou-se este estudo relevante para a presente avaliação.

O TAIM submete também comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC)⁸, entre o estudo de glofitamab (NP301792) e o estudo SCHOLAR-1⁹ (melhores cuidados de suporte). Considerou-se este estudo relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas

Estudo JULIET⁵

O estudo JULIET⁵ foi um estudo de fase 2, de braço único, aberto, que incluiu 93 doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), recidivante ou refratário, que eram não elegíveis para ou que apresentaram progressão após transplantação autóloga de medula óssea, e avaliou o efeito de tisagenlecleucel na melhor taxa resposta global (i.e., a percentagem de doentes que apresentaram resposta completa ou parcial).

Os doentes tinham de ter recebido previamente pelo menos duas linhas de quimioterapia, incluindo rituximab e uma antraciclina.

Foram também incluídos doentes com DLBCL por transformação de linfoma folicular (21 doentes, 19%), e doentes com linfoma de células B de alto grau com rearranjos dos genes MYC, e BCL2 e BCL6 (2 doentes, 2%).

O estudo teve como *medida de resultado* primária a melhor taxa de resposta global avaliada por uma comissão de revisão independente utilizando a classificação de Lugano. As medidas de resultado secundárias incluíram a duração da resposta, sobrevivência global, e segurança. A análise incluiu a população per protocolo, ou seja, os doentes que receberam a perfusão de tisagenlecleucel.

Entre Julho de 2015 e a data de *corte* (8 de Dezembro de 2017) foram incluídos 165 doentes, dos quais 111 (67%) receberam tisagenlecleucel (95 doentes na Coorte Principal e 16 doentes na coorte A). O tempo mediano entre a inclusão no estudo e a perfusão de tisagenlecleucel foi de 54 dias (90% dos

doentes receberam tisagenlecleucel entre 30 e 92 dias após a inclusão no estudo). O tempo mediano desde a perfusão de tisagenlecleucel até à data de *corte* foi de 14 meses (intervalo 0,1 a 26).

Apenas foram incluídos doentes com um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Os doentes apresentaram uma mediana de 56 anos (22-76), tendo 25 doentes (23%) 65 ou mais anos. O estadió da doença à entrada foi classificado do seguinte modo: estadió I: 7%; estadió II: 17%; estadió III: 20%; estadió IV: 56%.

Tinham recebido previamente uma linha terapêutica 5 doentes (5%), duas linhas terapêuticas 49 doentes (44%), três linhas terapêuticas 34 doentes (31%), e 4 a 6 linhas terapêuticas 23 doentes (21%). Cinquenta e quatro doentes (49%) tinham recebido previamente um transplante autólogo de medula e tinham recidivado, 61 doentes (55%) apresentavam-se refratários ao tratamento, e 50 doentes (45%) apresentavam uma recidiva após o último tratamento.

Antes da perfusão de tisagenlecleucel, 92% dos doentes receberam terapêutica *bridging*, incluindo combinações de rituximab (54%), gemcitabina (40%), etoposido (26%), dexametasona (25%), cisplatina (19%), citarabina (19%), ibrutinib (9%), e lenalidomida (7%).

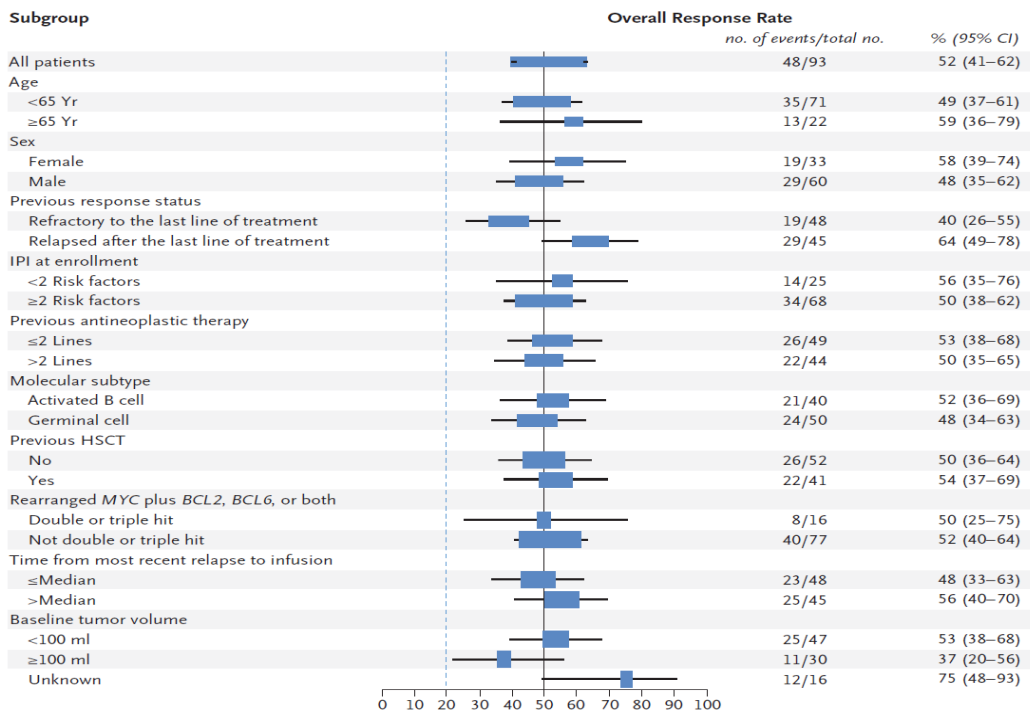
Todos os 111 doentes receberam uma única perfusão de tisagenlecleucel (dose mediana $3,0 \times 10^8$ células T CAR-positivas viáveis; intervalo $0,1 \times 10^8$ a $6,0 \times 10^8$).

Nos 93 doentes da população de eficácia (93/111; 83,8%) que apresentavam 3 meses ou mais de seguimento ou que descontinuaram a participação no estudo antes dos 3 meses, a melhor taxa de resposta foi de 52% (IC95% 41 a 62). Observou-se uma resposta completa em 40% dos doentes, e uma resposta parcial em 12% dos doentes

A duração mediana da resposta não tinha sido atingida (IC95% 10 meses a NA). Nenhum doente foi submetido a transplantação de medula enquanto apresentava uma resposta. Seis doentes em que não se observou uma resposta foram submetidos a transplantação de medula (5 transplantação alogénica, e 1 transplantação autóloga).

A melhor taxa de resposta global por modificadores de efeito é apresentada na Figura 1.

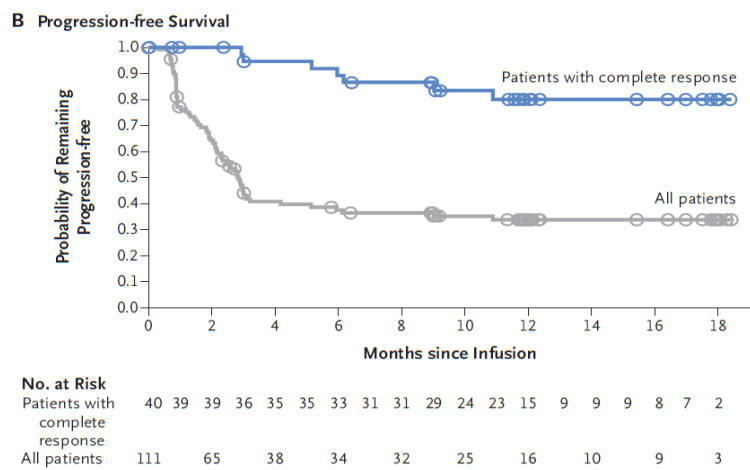
Figura 1: Melhor taxa de resposta global por modificadores de efeito



Fonte: Extraído de referência 5

A mediana da sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida. A estimativa da sobrevivência livre de progressão aos 12 meses foi de 83% nos doentes que, aos 3 meses, apresentaram uma remissão parcial ou completa. As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 2.

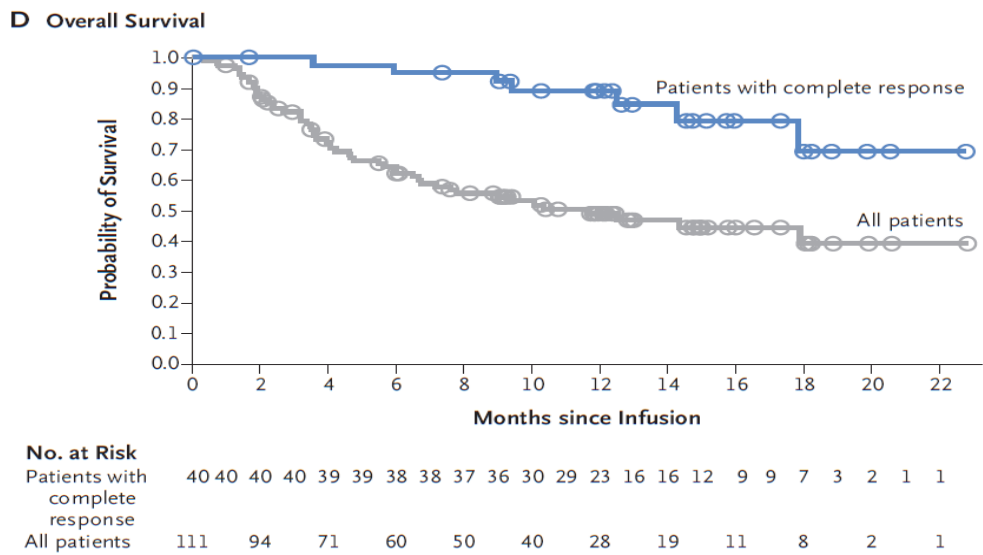
Figura 2: Sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 5

A mediana da sobrevivência global nos doentes que receberam tisagenlecleucel foi de 12 meses (IC95% 7 meses a NA). As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 3.

Figura 3: Sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 5

Ocorreram eventos adversos em todos os doentes (100%). Eventos adversos graves tiveram lugar em 65% dos doentes. Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 89% dos doentes.

Os eventos adversos de qualquer grau mais frequentes foi o síndrome de libertação de citocinas (58%), anemia (48%), pirexia (35%), diminuição do número de neutrófilos (34%), diminuição das plaquetas (33%), diminuição no número de glóbulos brancos (33%), e diarreia (32%).

Eventos adversos de grau 3 ou 4 de especial interesse, ocorrendo nas primeiras 8 semanas, incluíram síndrome de libertação de citocinas (22%), citopénias não resolvidas aos 28 dias (32%), infeções (20%), eventos neurológicos (12%), neutropenia febril (15%).

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

No prazo de 30 dias após a perfusão de tisagenlecleucel, morreram 3 doentes, sendo a causa da morte considerada como resultado de progressão do linfoma. Nenhuma morte foi atribuída ao tisagenlecleucel pelos investigadores.

Estudo ZUMA-1⁴

O estudo ZUMA-1⁴ foi um estudo de fase 1-2, de braço único, aberto, que incluiu 119 doentes adultos, dos quais 108 (90,8%) receberam axicabtagene ciloleucel, com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) refratário, ou recidivante após transplantação autóloga de medula óssea, e avaliou o efeito de axicabtagene ciloleucel na taxa de resposta global objetiva. Foram também incluídos doentes com DLBCL por transformação de linfoma folicular, e doentes com linfoma de células B mediastínico primário.

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

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

Os doentes elegíveis foram submetidos a leucaferese para obter células mononucleares do sangue periférico para produção de CAR T-cells. Após manufatura das células T, os doentes receberam quimioterapia de condicionamento consistindo de fludarabina (30 miligramas por metro quadrado de superfície corporal, por dia) e ciclofosfamida (500 miligramas por metro quadrado) nos dias -5, -4, -3, antes de receber a infusão de axicabtagene ciloleucel no dia 0 (foi administrada uma infusão de axicabtagene ciloleucel na dose de 2×10^6 CAR T-cells por quilograma de peso corporal [alvo]). Por protocolo, não era permitida quimioterapia de *bridging* entre a leucaferese e a quimioterapia de condicionamento.

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

Entre 19 de Maio de 2015 e a data de *corte* (15 de Setembro de 2016) foram incluídos 119 doentes, dos quais 108 (90,8%) receberam a perfusão de axicabtagene ciloleucel. À data de corte, 101/119 doentes (84,9%) eram avaliáveis para progressão. O tempo mediano desde a perfusão até à data de *corte* foi de 27,1 meses (IQR 25,7 a 28,8).

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

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

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

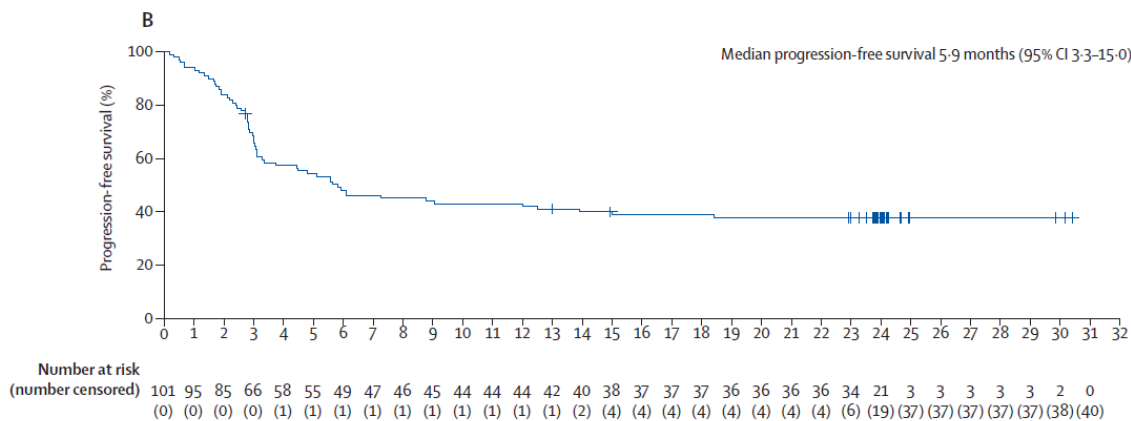
A resposta objetiva avaliada por comissão independente foi inferior à observada pelo investigador (83% e 74%, respetivamente).

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

Na data de corte, avaliado pelo investigador, 61/101 doentes tinham apresentado progressão da doença ou morrido. A mediana da sobrevivência livre de progressão era de 5,9 meses (IC95% 3,3 a 15,0). Numa análise *post-hoc*, a estimativa da sobrevivência livre de progressão aos 24 meses foi de 72,0%

(IC95% 56,0 a 83,0) nos doentes que, aos 3 meses, apresentaram uma remissão completa. As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 4.

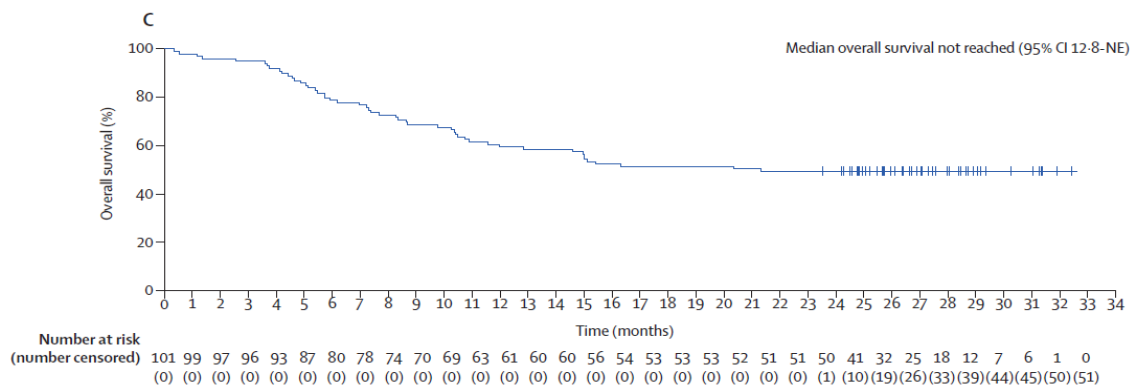
Figura 4: Sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 4

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

Figura 5: Sobrevivência global (axicabtagene ciloleucel)



Fonte: Extraído de referência 4

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

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

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

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

Estudo GO29365⁶

O estudo GO29365⁶ foi um estudo de fase 2, aleatorizado, aberto, que incluiu 80 doentes adultos, com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), refratário ou recidivante, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem polatuzumab vedotina na dose de 1,8 mg/Kg, por via intravenosa, no dia 2 do ciclo 1, e dia 1 dos ciclos subsequentes, em combinação com bendamustina, na dose de 90 mg/m², por via intravenosa, nos dias 2 e 3 do ciclo 1, e depois nos dias 1 e 2 dos ciclos subsequentes, mais rituximab na dose de 375 mg/m², no dia 1 de cada ciclo (n=40); ou para receberem bendamustina, na dose de 90 mg/m², por via intravenosa, nos dias 2 e 3 do ciclo 1, e depois nos dias 1 e 2 dos ciclos subsequentes, mais rituximab na dose de 375 mg/m², no dia 1 de cada ciclo (n=40), e avaliou a taxa de resposta completa. O tratamento foi recebido em ciclos de 3 semanas, e continuado até 6 ciclos.

Os doentes tinham de ter recebido previamente pelo menos uma linha de quimioterapia, apresentarem um estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* entre 0 e 2, uma neuropatia periférica de

grau 1 ou inferior, e serem considerados não elegíveis para transplantação, ou terem apresentado falência a transplantação prévia.

O estudo teve como *medida de resultado* primária a taxa de resposta completa (avaliada por PET-CT usando o critério de resposta de Lugano modificado), avaliada por uma comissão de revisão independente. As medidas de resultado secundárias incluíram a resposta global, melhor resposta global, duração da resposta (definida como o tempo desde a primeira resposta objetiva, até à progressão da doença ou morte de qualquer causa), e sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo até à data da progressão da doença ou morte de qualquer causa), avaliadas por comissão de revisão independente. A sobrevivência global (definida como o tempo até à morte de qualquer causa), foi uma medida de resultado exploratória.

Entre 15 de Outubro de 2014 e a data de *corte* (10 de Junho de 2016) foram incluídos 80 doentes, dos quais 78 doentes (97,5%) receberam o tratamento. Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, 72,5% e 95,0% descontinuaram precocemente o tratamento, a maioria por morte (57,5% e 70,0%), eventos adversos (22,5% e 27,5%), ou progressão da doença (35,0% e 42,5%).

Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, os doentes apresentaram uma mediana de idade de 67 anos e 71 anos, eram do sexo masculino 70,0% e 62,5%, apresentavam ECOG 2 15,0% e 20,0%, estadio Ann Arbor III/IV 85% e 90%, e doença volumosa ($\geq 7,5$ cm) 25,0% e 37,5%.

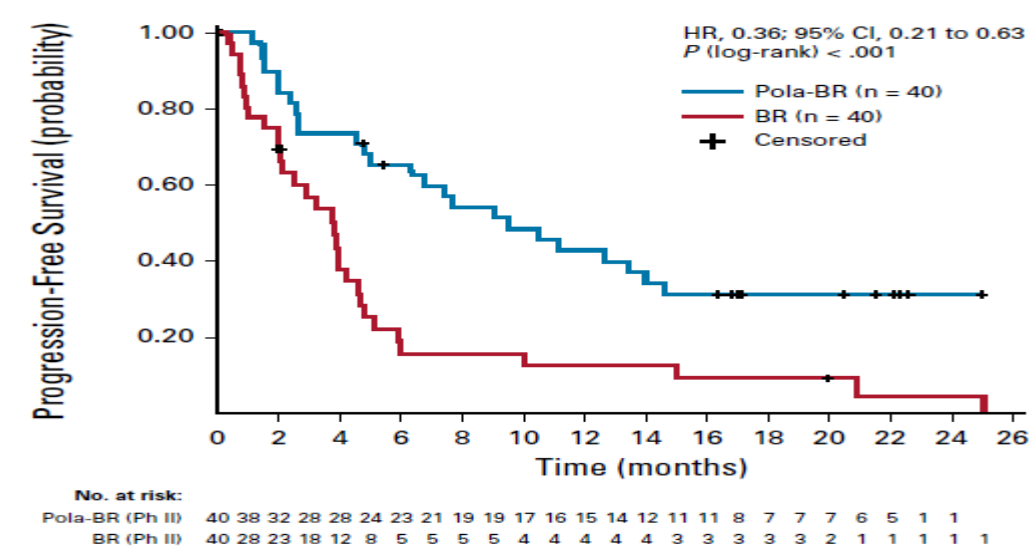
Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, tinham recebido previamente uma linha terapêutica 27,5% e 30,0%, duas linhas terapêuticas 27,5% e 22,5%, três ou mais linhas terapêuticas 45,0% e 47,5%; tinham recebido previamente um transplante autólogo de medula 25,0% e 15,0%; Tinham recebido previamente um agente anti-CD20 97,5% e 100%; e eram refratários à última linha de tratamento 75,0% e 85,0%.

Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, a resposta objetiva foi de 45,0% e 17,5%; observou-se uma resposta completa em 40,0% e 17,5% dos doentes, e uma resposta parcial em 5% e 0% dos doentes; a duração mediana da resposta foi de 12,6 meses (IC95% 7,2 a NE) e 7,7 meses (IC95% 4,0 a 18,9); a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 9,5 meses (IC95% 6,2 a 13,9) e 3,7

meses (IC95% 2,1 a 4,5); e a mediana de sobrevivência global foi de 12,4 meses (IC95% 9,0 a NE) e 4,7 meses (IC95% 3,7 a 8,3).

As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 6.

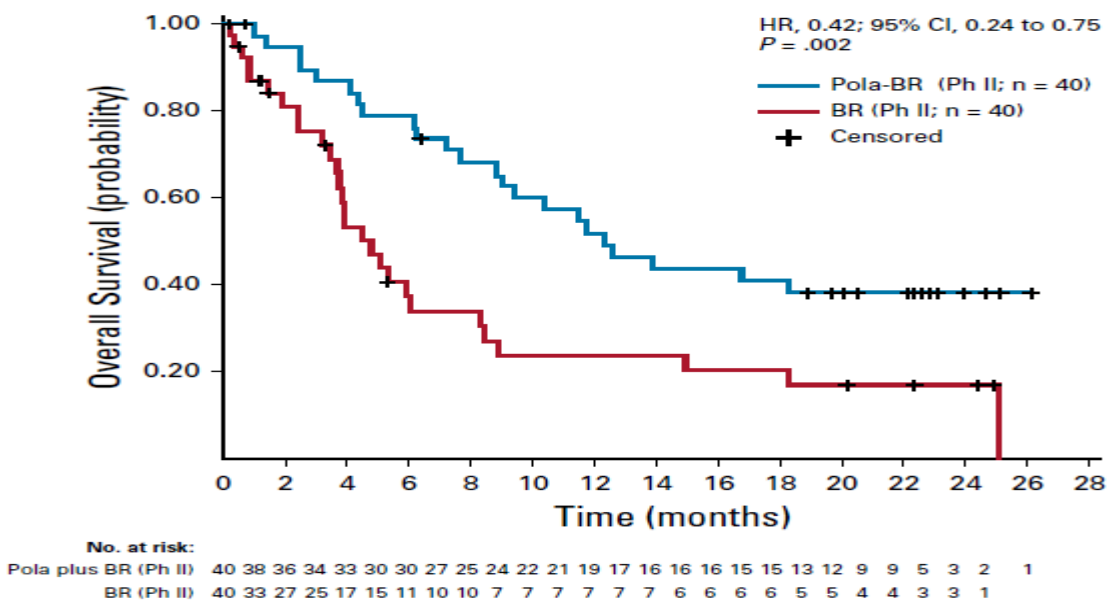
Figura 6: Sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 6

A curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global é apresentada na Figura 7.

Figura 7: Sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 6

Estudo NP30179²

O estudo NP30179² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 34 centros, de 13 países (Portugal não participou), de fase 2, de braço único, aberto, que incluiu 155 doentes adultos, com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), refratário ou recidivante, e avaliou o efeito de glofitamab na taxa de resposta completa. Foram também incluídos doentes com DLBCL por transformação de linfoma folicular, linfoma de células B de elevado grau, e doentes com linfoma de células B mediastínico primário.

Os doentes tinham de ter recebido previamente pelo menos duas linhas prévias de tratamento, incluindo um anticorpo monoclonal anti-CD20 e uma antraciclina, e apresentarem um estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 ou 1.

O estudo teve como *medida de resultado* primária a taxa de resposta completa avaliada por comissão de revisão independente. As medidas de resultado secundárias incluíram a resposta objetiva, duração da resposta, duração da resposta completa, tempo até à primeira resposta completa, e tempo até à

resposta objetiva, avaliadas por comissão de revisão independente; a sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo desde a infusão até à data da progressão da doença ou morte de qualquer causa), e a sobrevivência global (definida como o tempo desde a infusão até à morte de qualquer causa). O método de avaliação preferencial do tumor e das avaliações da resposta tumoral foi por PET-CT usando o critério de resposta de Lugano modificado.

Os doentes receberam como pré-tratamento obinutuzumab na dose de 1000 mg, por via intravenosa, 7 dias antes da primeira dose de glofitamab, e glofitamab em doses crescentes, na dose de 2,5 mg, por via intravenosa, no dia 8, e na dose de 10 mg no dia 15 do ciclo 1, seguido de 30 mg por via intravenosa no dia 1 do ciclo 2 e subsequentes (até ao ciclo 12). Os ciclos tiveram a duração de 3 semanas.

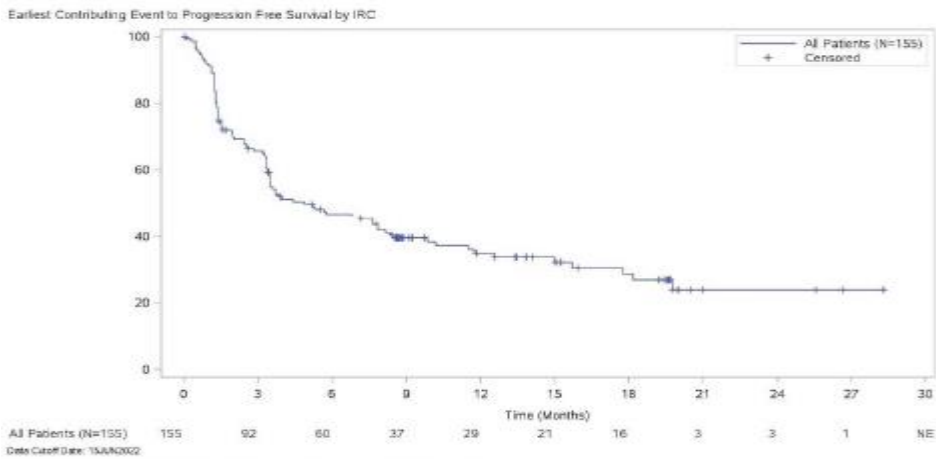
Entre Janeiro de 2020 e a data de *corte* (Setembro de 2021) foram incluídos 155 doentes, dos quais 154 (99,4%) receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Os doentes apresentavam uma mediana de 66 anos (21-90); 65% eram do sexo masculino; 55% apresentavam um estado funcional ECOG de 1; 75% apresentavam um estadió *Ann Arbor* de 3 ou 4; 42% apresentavam doença volumosa (>6 cm); 40% tinham recebido 2 linhas prévias de tratamento, e 60% tinham recebido 3 ou mais linhas prévias. Os tratamentos prévios para o linfoma incluíam anticorpos anti-CD20 em 100% dos doentes, antraciclinas em 97% dos doentes, e CAR T-cells em 33% dos doentes. Tinham recebido previamente um transplante alogénico de medula 18% dos doentes. Eram refratários ao último tratamento 86% dos doentes.

Uma resposta completa foi observada em 40% (IC95% 32 a 48) dos doentes. Observou-se uma resposta objetiva em 52% (IC95% 43 a 60) dos doentes. A duração mediana da resposta completa foi de 26,9 (IC95% 26,9 meses a NE). A duração mediana da resposta objetiva foi de 18,4 meses (IC95% 13,7 meses a NE). O tempo mediano até à primeira resposta completa foi de 42 dias (31-308).

Na data de corte, a mediana da sobrevivência livre de progressão era de 4,9 meses (IC95% 3,4 a 7,8). As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 8.

Figura 8: Sobrevivência livre de progressão

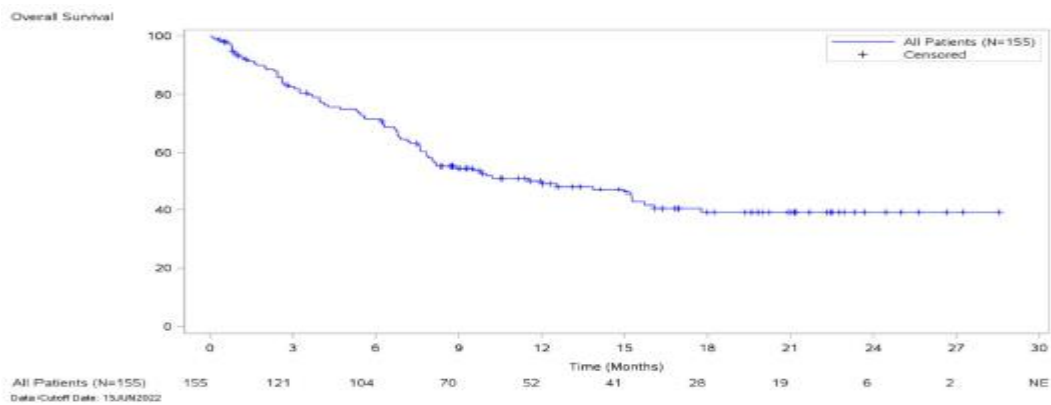


Fonte: Extraído de referência 2

Na data de corte, observavam-se mortes em 88/155 doentes (52,3%). A mediana da sobrevivência global era de 12 meses (IC95% 7,9 a 17,8).

A curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global é apresentada na Figura 9.

Figura 9: Sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 2

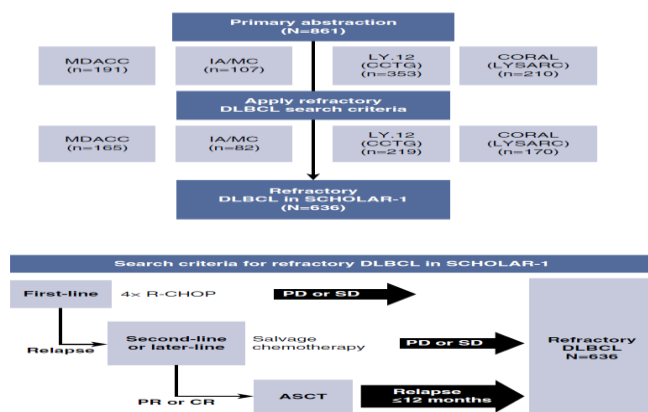
Ocorreram eventos adversos em 152/154 doentes (99%). Eventos adversos graves tiveram lugar em 75/154 (47%) dos doentes. Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 90/154 (58,4%) dos doentes. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 14/154 doentes (9%). Observaram-se mortes por eventos adversos em 9/154 doentes (5%).

Em relação aos eventos adversos, a síndrome de libertação de citocinas ocorreu em 54,5% dos doentes durante a primeira administração (ciclo 1, dose 2,5 mg), 30,4% dos doentes durante a segunda administração (ciclo 2, dose 10 mg), 26,8% dos doentes durante a terceira administração (ciclo 2, dose 30 mg), e 0,9% dos doentes durante a quarta administração (ciclo 3, dose 30 mg).

Estudo SCHOLAR-1⁹

O estudo SCHOLAR-1⁹ foi um estudo retrospectivo, internacional, que incluiu 4 coortes: coorte observacional do MD Anderson Cancer Center [MDACC]; coorte observacional da Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence [IA/MC]; follow up do estudo randomizado Canadian Cancer Trials Group study (LY.12); e follow up do estudo randomizado Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL) study.

O estudo SCHOLAR-1⁴ é uma meta-análise dos estudos referidos anteriormente, que incluiu 636 doentes com linfoma difuso de grandes células B refratário, previamente tratados com rituximab, e que foram tratados com quimioterapia de salvamento. A doença refratária foi definida por um dos seguintes critérios: doença progressiva como a melhor resposta a qualquer linha de quimioterapia; doença estável como a melhor resposta após 4 ou mais ciclos de terapia de primeira linha ou dois ciclos de uma linha terapêutica subsequente; recidiva ≤ 12 meses pós ASCT. Estes dados podem ser observados na Figura 10.

Figura 10: Inclusão de doentes e critérios de pesquisa

Fonte: Extraído de referência 9

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

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

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

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

Tabela 4: Taxas de resposta

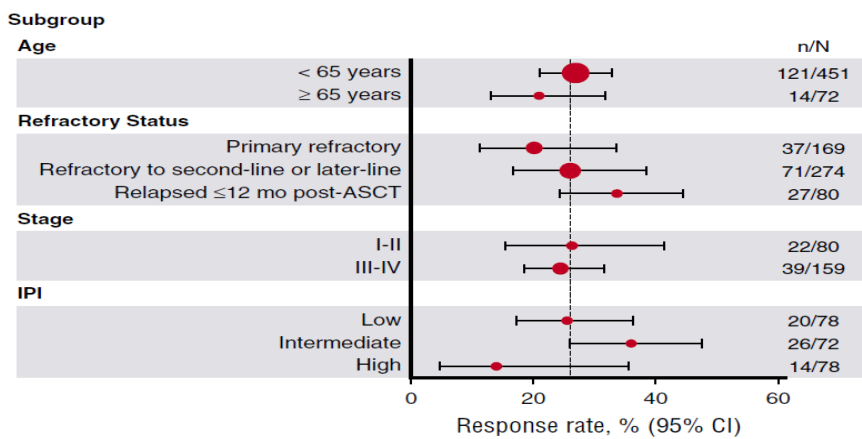
Characteristic	MDACC (n = 165)	IA/MC (n = 82)	LY.12 (CCTG) (n = 219)	CORAL (LYSARC) (n = 170)	Pooled (N = 636)
Median age, y (range)	56 (20-81)	60 (20-80)	54 (24-70)	54 (19-65)	55 (19-81)
Male sex, %	64	62	61	69	64
Primary diagnosis, %					
DLBCL*	76	89	84	100	87
PMBCL	1	0	5	0	2
TFL	3	0	10	0	4
Indeterminate/missing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

CCTG, Canadian Cancer Trials Group; LYSARC, Lymphoma Academic Research Organization.
*In the CORAL (LYSARC) study, the disease subtype for 96 patients was not available; per the study inclusion criteria, patients were to have DLBCL.
†IPI was determined at diagnosis for MDACC and IA/MC and at randomization for LY.12 and CORAL study patients; low risk, 0-1 point; low-intermediate risk, 2 points; high-intermediate to high risk, ≥3 points.
‡Includes the 78% of patients who were refractory to chemotherapy and excludes those who relapsed post-ASCT.

Fonte: Extraído de referência 9

A taxa de resposta por modificadores de efeito á apresentada na Figura 11.

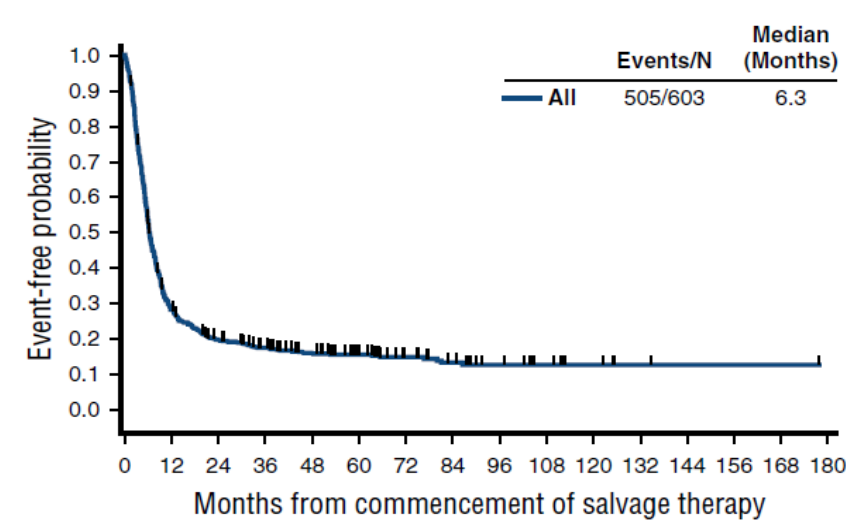
Figura 11: Taxas de resposta por modificadores de efeito



Fonte: Extraído de referência 9

A sobrevivência global desde o início da terapêutica de salvamento para doença refratária foi de 6,3 meses (IC95% 5,9 a 7,0). A sobrevivência global a 1 ano foi de 28%, e a 2 anos de 20%. Estes dados são apresentados na Figura 12.

Figura 12: Sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 9

A sobrevivência global por sub-grupos, em função da definição de doença refratária encontra-se na Tabela 5. Os valores parecem semelhantes nos diferentes sub-grupos.

Tabela 5: Sobrevida global por definição de estado refratário

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

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

Fonte: Extraído de referência 9

Comparação indireta entre o estudo NP30179 (glofitamab) e o estudo ZUMA-1 (acicabtagene ciloleucel)⁷

Dos 4 estudos de acicabtagene ciloleucel identificados na revisão sistemática da literatura (Frank et al, 2021; Sanderson et al, 2020; ZUMA-9; ZUMA-1), o TAIM optou por fazer as comparações com o estudo ZUMA-1, por incluir o maior número de doentes, incluir o maior número de variáveis basais passíveis de ajustamento nas análises MAIC, e reportar todas as medidas de resultado de interesse.

Desenho de estudo

Estudo de comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC)⁷, não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179, e os dados agregados do estudo ZUMA-1.

Medidas de resultado

As medidas de resultado foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, duração da resposta completa, taxa de resposta global, e duração da resposta.

Não se observaram diferenças nas definições das medidas de resultado entre os dois estudos (NP30179 e ZUMA-1) em relação ao método de avaliação do tumor e das avaliações da resposta tumoral que, nos dois estudos, foi a PET-CT usando o critério de resposta de Lugano modificado.

Análise estatística

Comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179, e os dados agregados do estudo ZUMA-1.

A fonte utilizada para os dados do glofitamab foi o estudo NP30179, tendo sido incluídos os doentes com linfoma difuso de grandes células B, refratário ou recidivante, que receberam pelo menos duas linhas de tratamento, nas doses 2,5 mg/10 mg/30 mg, com a data de corte de Janeiro de 2023. Foram incluídos os doentes que incluíam os critérios de inclusão do estudo ZUMA-1, ou seja, doença estável ou progressiva como a melhor resposta à primeira linha de tratamento ou ao tratamento mais recente, ou progressão da doença ou recidiva no prazo de 12 meses após transplantação autóloga de medula óssea, totalizando 116 doentes.

O TAIM classificou os fatores de prognóstico e modificadores de efeito em alta prioridade, média prioridade, e baixa prioridade, de acordo com a opinião de peritos. As covariáveis com alta prioridade incluíram um conjunto de 7 variáveis: índice de prognóstico internacional; refratoriedade à primeira linha de tratamento; refratoriedade à última linha de tratamento; refratoriedade a qualquer linha de tratamento; subtipo histológico; recidiva precoce após transplantação alogénica de medula; e número de linhas prévias de tratamento. As covariáveis com média prioridade incluíram um conjunto de 5 variáveis: doença volumosa; refratoriedade à quimioterapia; tratamento prévio com rituximab e uma antraciclina; refratoriedade a rituximab; e recidiva precoce após a última linha de tratamento. As

covariáveis com baixa prioridade incluíram um conjunto de 5 variáveis, que incluíram a existência ou não, de transplantação de medula prévia. Apenas foram incluídas no ajustamento as covariáveis de alta e moderada prioridade.

No caso de dados em falta, os valores foram imputados utilizando o valor mais frequente (variáveis categóricas), ou utilizando o valor médio (variáveis contínuas).

As análises tempo até ao evento, foram expressas como razão de riscos e respetivos intervalos de confiança a 95%, usando o modelo de regressão de Cox. As estimativas do efeito do tratamento nas taxas de resposta, resposta completa, e decontinuação de tratamento por eventos adversos, foram expressas como razão de chances respetivos intervalos de confiança a 95%, através de um modelo de regressão logística para todas as comparações.

Para as comparações ajustadas foi usado o método de ponderação pelo inverso do *score* de propensão (*inverse propensity score*) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis, tendo sido estimado o efeito de tratamento médio (*average treatment effect – ATE*).

O equilíbrio das covariáveis entre os dois estudos foi avaliado medindo as diferenças médias padronizadas, usando como limiar 0,1, antes e após correspondência (*matching*).

Foram testadas várias definições de doença refratária, tendo sido utilizada a existência de doença progressiva durante o último tratamento, por ser a definição que menos reduzia o tamanho efetivo da amostra.

Resultados

Características dos doentes incluídos

O ajustamento corrigiu as diferenças nas covariáveis entre os dois estudos, mas reduziu o tamanho efetivo da amostra de 116 para 34, uma redução de 70,7% (Tabela 6).

Tabela 6: características basais das populações antes e após ajustamento

Variable	Glofitamab unweighted (n=116)	Glofitamab - weighted (ESS=34.0) Base-case	Glofitamab weighted (ESS=19.9) Scenario 1	Axicabtagene ciloleucel (n=101)
Age (mean)	62.20	56.30	56.30	56.30
ECOG PS ≥ 1 (%)	0.54	0.58	0.58	0.58
Ann Arbor Stage III–IV (%)	0.77	0.85	0.85	0.85
High LDH (%)	0.71	0.61	0.61	0.61
Extranodal disease (%)	0.64	0.69	0.69	0.69
IPI 3–5 (%)	0.53	0.46	0.46	0.46
Refractory to 1st line (%)	0.65	0.26	0.26	0.26
Best response of PD to last line (%)	0.51	0.66	0.66	0.66
HGBCL histology (%)	0.08	0.06	0.06	0.06
PMBCL histology (%)	0.03	0.08	0.08	0.08
Early relapse after SCT (%)	0.10	0.21	0.21	0.21
>2 prior therapies (%)	0.64	0.69	0.69	0.69
Bulky disease ≥ 10 cm (%)	0.15	0.16	0.16	0.16
Cell type GCB (%)	0.47	NA	0.49	0.49
Cell type ABC/non-GCB (%)	0.33	NA	0.17	0.17
Bone marrow involvement (%)	0.11	NA	0.12	0.12
Prior SCT (%)	0.25	NA	0.25	0.25

Abbreviations: ABC, activated B cell; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS, effective sample size; GCB, germinal B cell; HGBCL, high grade B cell lymphoma; IPI, International Prognostic Index; LDH, lactate dehydrogenase; NA, not applicable; PD, progressed disease; PMBCL, primary mediastinal large B cell lymphoma; SCT, stem cell transplant.

Fonte: extraído de referência 7

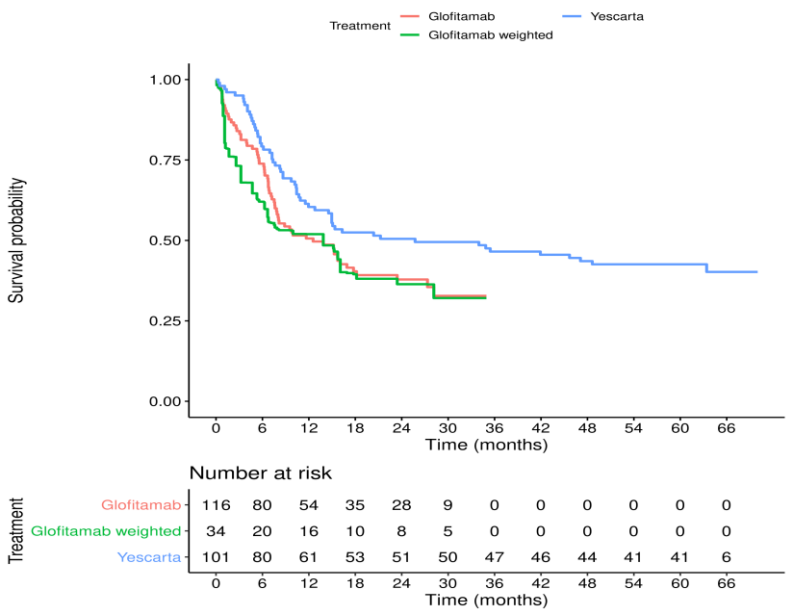
Eficácia

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência global, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo axicabtagene ciloleucel (razão de riscos 1,645; iC95% 1,200 a 2,199).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global podem ser observadas na Figura 13.

Figura 13: Sobrevivência global (gofitamab vs. axicabtagene ciloleucel)



Abbreviations: KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival.

Fonte: Extraído de referência 7

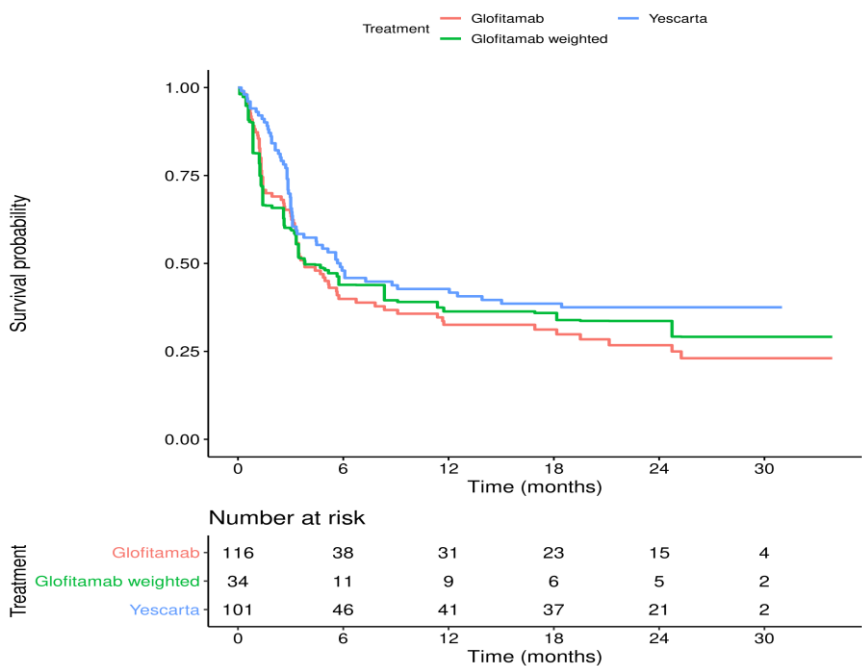
Sobrevivência livre de progressão

As respostas tumorais foram avaliadas no estudo NP30179 usando os critérios de Lugano e, no estudo ZUMA-1, usando os critérios do International Working Group (IWG).

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,263; IC95% 0,862 a 1,741).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão podem ser observadas na Figura 14.

Figura 14: Sobrevivência livre de progressão (gofitamab vs. axicabtagene ciloleucel)



Abbreviations: KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival.
PFS as assessed by investigators.

Fonte: Extraído de referência 7

Taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão centralizada

As respostas tumorais foram avaliadas no estudo NP30179 usando os critérios de Lugano e, no estudo ZUMA-1, usando os critérios do International Working Group (IWG).

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de taxa de resposta global, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo axicabtagene ciloleucel (razão de chances 0,331; IC95% 0,209 a 0,517).

Duração da resposta avaliada pelo investigador

Como as definições de duração de resposta, nos estudos NP30179 e ZUMA-1, eram diferentes, o TAIM aplicou ao estudo NP30179 a definição de resposta do estudo ZUMA-1: primeira progressão documentada, ou morte devido a recidiva da doença ou a toxicidade relacionada com o tratamento.

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de duração da resposta, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,722; IC95% 0,197 a 1,348).

Resposta completa avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de taxa de resposta completa, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo axicabtagene ciloleucel (razão de chances 0,585; IC95% 0,366 a 0,881).

Duração da resposta completa avaliada pelo investigador

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de duração da resposta completa avaliada pelo investigador, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,523; IC95% 0,039 a 1,343).

Comparação indireta entre o estudo NP30179 (glofitamab) e o estudo JULIET (tisagenlecleucel)⁷

Desenho de estudo

Estudo de comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC)⁷, não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179, e os dados agregados do estudo JULIET.

Medidas de resultado

As medidas de resultado foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, duração da resposta completa, taxa de resposta global, e duração da resposta.

Análise estatística

Comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179, e os dados agregados do estudo JULIET.

A fonte utilizada para os dados do glofitamab foi o estudo NP30179, tendo sido incluídos os doentes com linfoma difuso de grandes células B, refratário ou recidivante, que receberam pelo menos duas linhas de tratamento, nas doses 2,5 mg/10 mg/30 mg, com a data de corte de Janeiro de 2023, mas excluindo os doentes com linfoma de células B mediastínico primário, por estes doentes não estarem incluídos no estudo JULIET, totalizando 149 doentes.

O TAIM classificou os fatores de prognóstico e modificadores de efeito em alta prioridade, média prioridade, e baixa prioridade, de acordo com a opinião de peritos. As covariáveis com alta prioridade incluíram um conjunto de 7 variáveis: índice de prognóstico internacional; refratoriedade à primeira linha de tratamento; refratoriedade à última linha de tratamento; refratoriedade a qualquer linha de tratamento; subtipo histológico; recidiva precoce após transplantação alogénica de medula; e número de linhas prévias de tratamento. As covariáveis com média prioridade incluíram um conjunto de 5

variáveis: doença volumosa; refratoriedade à quimioterapia; tratamento prévio com rituximab e uma antraciclina; refratoriedade a rituximab; e recidiva precoce após a última linha de tratamento. As covariáveis com baixa prioridade incluíram um conjunto de 5 variáveis, que incluíram a existência ou não, de transplantação de medula prévia. Apenas foram incluídas no ajustamento as covariáveis de alta e moderada prioridade.

No caso de dados em falta, os valores foram imputados utilizando o valor mais frequente (variáveis categóricas), ou utilizando o valor médio (variáveis contínuas).

As análises tempo até ao evento, foram expressas como razão de riscos e respetivos intervalos de confiança a 95%, usando o modelo de regressão de Cox. As estimativas do efeito do tratamento nas taxas de resposta, resposta completa, e decontinuação de tratamento por eventos adversos, foram expressas como razão de chances respetivos intervalos de confiança a 95%, através de um modelo de regressão logística para todas as comparações.

Para as comparações ajustadas foi usado o método de ponderação pelo inverso do *score* de propensão (*inverse propensity score*) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis, tendo sido estimado o efeito de tratamento médio (*average treatment effect – ATE*).

O equilíbrio das covariáveis entre os dois estudos foi avaliado medindo as diferenças médias padronizadas, usando como limiar 0,1, antes e após correspondência (*matching*).

Resultados

Características dos doentes incluídos

O ajustamento corrigiu as diferenças nas covariáveis entre os dois estudos, mas reduziu o tamanho efetivo da amostra de 149 para 35,1, uma redução de 76,4% (Tabela 7).

Tabela 7: *Caraterísticas basais das populações antes e após ajustamento (glofitamab vs-tisagenlecleucel)*

Variable	Glofitamab unweighted (n=149)	Glofitamab weighted (ESS=35.1) Base-case	Glofitamab weighted (ESS=28.0) Scenario 1	Glofitamab weighted (ESS=36.7) Scenario 2	Tisagenlecleucel (n=115)
Age (mean)	64.21	53.70	53.70	53.70	53.70
ECOG PS ≥ 1 (%)	0.50	0.43	0.43	0.43	0.43
Ann Arbor Stage III–IV (%)	0.78	0.77	0.77	0.77	0.77
High LDH (%)	0.70	0.52	0.52	0.52	0.52
Extranodal sites ≥ 2 (%)	0.39	0.44	0.44	0.44	0.44
IPI 2–5 (%)	0.83	0.73	0.73	0.73	0.73
Refractory to 1st line	0.58	NA	NA	0.41	0.41
Refractory to 1st line SCHOLAR (%)	0.15	NA	0.41	NA	0.41
Refractory to 1st line SCHOLAR 2 (%)	0.23	0.41	NA	NA	0.41
Refractory to last line JULIET (%)	0.54	0.55	0.55	0.55	0.55
Double/triple hit lymphoma (%)	0.11	0.17	0.17	0.17	0.17
>2 prior therapies (%)	0.60	0.51	0.51	0.51	0.51
Bulky disease >10 cm (%)	0.12	0.08	0.08	0.08	0.08
Time since last therapy (mean)	6.64	6.00	6.00	6.00	6.00
Cell type GCB (%)	0.45	0.43	0.43	0.43	0.43
Cell type ABC/non-GCB (%)	0.34	0.36	0.36	0.36	0.36
Bone marrow involvement (%)	0.11	0.07	0.07	0.07	0.07
Prior SCT (%)	0.19	0.49	0.49	0.49	0.49

Abbreviations: ABC, activated B cell; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS, effective sample size; GCB, germinal B cell; IPI, International Prognostic Index; LDH, lactate dehydrogenase; NA, not applicable; SCT, stem cell transplant.

Fonte: extraído de referência 7

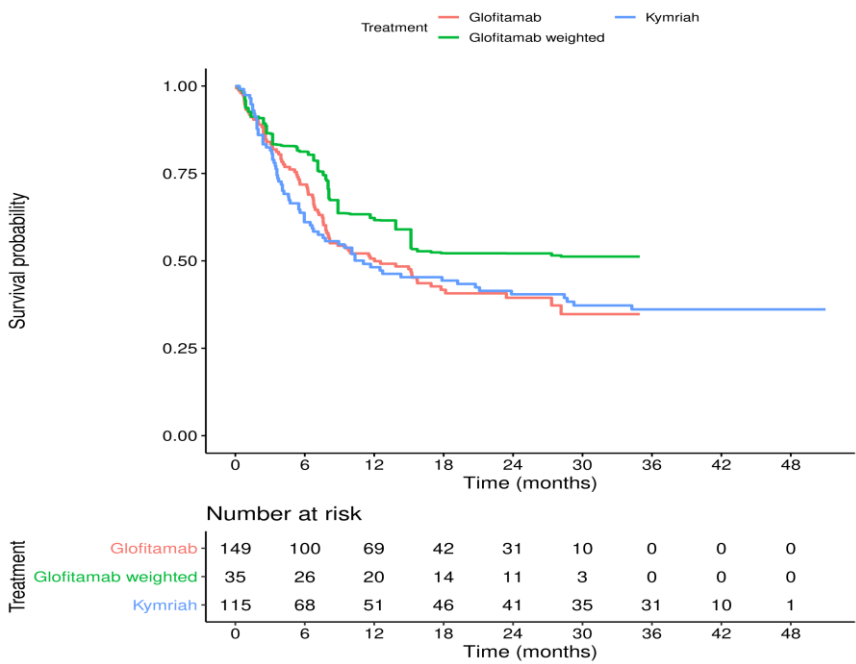
Eficácia

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,697; IC95% 0,453 a 1,154).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global podem ser observadas na Figura 15.

Figura 15: Sobrevivência global (glofitamab vs. tisagenlecleucel)



Abbreviations: KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival.

Fonte: Extraído de referência 7

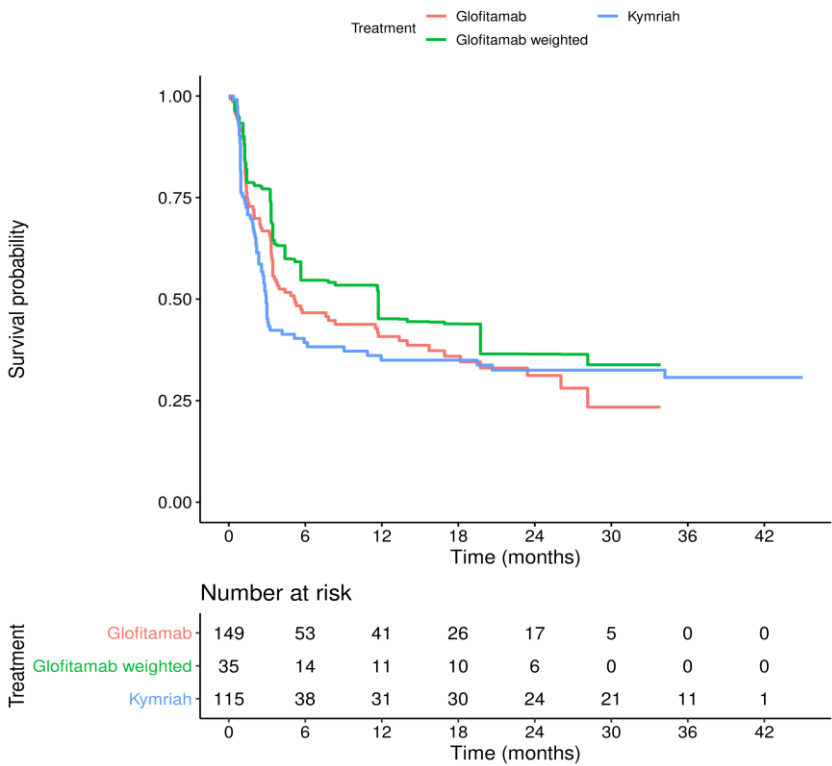
Sobrevivência livre de progressão

Como a definição de sobrevivência livre de progressão nos estudos NP30179 e JULIET não eram coincidentes, o TAIM aplicou os critérios do estudo JULIET ao estudo NP30179: adicionalmente, os doentes foram também censurados à data de início de novo tratamento para o cancro, ou na data de transplantação de medula.

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,705; IC95% 0,506 a 1,012).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão podem ser observadas na Figura 16.

Figura 16: Sobrevivência livre de progressão (glofitamab vs. tisagenlecleucel)



Abbreviations: KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival.
PFS as assessed by independent review committee.

Fonte: Extraído de referência 7

Taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de taxa de resposta global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 1,491; IC95% 0,723 a 2,501).

Duração da resposta avaliada por comissão de revisão centralizada

Como as definições de duração de resposta, nos estudos NP30179 e JULIET, eram diferentes, o TAIM aplicou ao estudo NP30179 a definição de resposta do estudo JULIET, e incluiu adicionalmente o critério primeira progressão documentada, ou morte devido a recidiva da doença ou a toxicidade relacionada com o tratamento.

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de duração da resposta, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,958; IC95% 0,346 a 1,777).

Resposta completa avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de taxa de resposta completa, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 2,020; IC95% 0,810 a 3,344).

Duração da resposta completa avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de duração da resposta completa avaliada por comissão de revisão centralizada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 1,779; IC95% 0,249 a 3,976).

Comparação indireta entre o estudo NP30179 (glofitamab) e o estudo GO29365 (polatuzumab vedotina+bendamustina+rituximab)⁷

Desenho de estudo

Comparação indireta, ajustada, usando a técnica de ponderação pela probabilidade inversa (*inverse probability of treatment weighting - IPTW*)⁷, não ancorada, usando dados individuais dos doentes dos estudos NP30179 e GO29365.

Medidas de resultado

As medidas de resultado foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, duração da resposta completa, taxa de resposta global, duração da resposta, descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Análise estatística

Comparação indireta, ajustada, usando o método de comparações indiretas ajustadas pela técnica de ponderação pela probabilidade inversa (*inverse probability of treatment weighting - IPTW*), não ancorada, usando dados individuais dos doentes dos estudos NP30179 e GO29365.

A fonte utilizada para os dados do glofitamab foi o estudo NP30179, tendo sido incluídos os doentes com linfoma difuso de grandes células B, refratário ou recidivante, que receberam pelo menos duas linhas de tratamento, nas doses 2,5 mg/10 mg/30 mg, com a data de corte de Janeiro de 2023.

O TAIM classificou os fatores de prognóstico e modificadores de efeito em alta prioridade, média prioridade, e baixa prioridade, de acordo com a opinião de peritos. As covariáveis com alta prioridade incluíram um conjunto de 7 variáveis: índice de prognóstico internacional; refratoriedade à primeira linha de tratamento; refratoriedade à última linha de tratamento; refratoriedade a qualquer linha de tratamento; subtipo histológico; recidiva precoce após transplantação alogénica de medula; e número de linhas prévias de tratamento. As covariáveis com média prioridade incluíram um conjunto de 5

variáveis: doença volumosa; refratoriedade à quimioterapia; tratamento prévio com rituximab e uma antraciclina; refratoriedade a rituximab; e recidiva precoce após a última linha de tratamento. As covariáveis com baixa prioridade incluíram um conjunto de 5 variáveis, que incluíram a existência ou não, de transplantação de medula prévia. Apenas foram incluídas no ajustamento as covariáveis de alta e moderada prioridade.

No caso de dados em falta, os valores foram imputados utilizando o valor mais frequente (variáveis categóricas), ou utilizando o valor médio (variáveis contínuas).

As análises tempo até ao evento, foram expressas como razão de riscos e respetivos intervalos de confiança a 95%, usando o modelo de regressão de Cox. As estimativas do efeito do tratamento nas taxas de resposta, resposta completa, e decontinuação de tratamento por eventos adversos, foram expressas como razão de chances respetivos intervalos de confiança a 95%, através de um modelo de regressão logística para todas as comparações.

Para que os dois estudos incluíssem populações o mais homogêneas possível, o TAIM excluiu do estudo GO29365 os doentes com histologias inexistentes no estudo NP30179; com estado funcional ECOG de 2; ou que tinham recebido apenas uma linha prévia de tratamento; totalizando assim 84 doentes. Adicionalmente, foram excluídos do estudo NP30179 os doentes com linfoma de células B mediastínico primário, por estes doentes não estarem incluídos no estudo GO29365, totalizando 149 doentes.

O equilíbrio das covariáveis entre os dois estudos foi avaliado medindo as diferenças médias padronizadas, usando como limiar 0,1, antes e após correspondência (*matching*).

Resultados

Características dos doentes incluídos

A Tabela 8 apresenta as características basais (fatores de prognóstico ou modificadores de efeito) dos 2 estudos, antes de ajustamento. Como pode ser observado, a maioria das covariáveis apresenta uma diferença média padronizada igual ou superior a 0,1.

Tabela 8: Características basais das populações antes de ajustamento (glofitamab vs. polatuzumab vedotina+bendamustina+rituximab)

Variable	Glofitamab (n=149)		Polatuzumab-vedotin plus bendamustine plus rituximab (n=84)		aSMD	Variance Ratio (VR)
	Mean	SD	Mean	SD		
Age (mean)	64.21	13.38	62.96	12.06	0.10	1.23
ECOG PS (1 vs 0) (%)	49.66	50.00	69.05	46.23	0.40	NA
Ann Arbor Stage III/IV (Yes) (%)	77.85	41.52	83.33	37.27	0.14	NA
High LDH (Yes) (%)	70.47	45.62	59.52	49.08	0.23	NA
Extranodal disease (Yes) (%)	61.07	48.76	65.48	47.54	0.09	NA
IPI (3-5) %	53.02	49.91	58.33	49.30	0.11	NA
Refractory to first line (Yes) (%)	58.39	49.29	65.48	47.54	0.15	NA
Refractory to any line (Yes) (%)	89.26	30.96	95.24	21.30	0.22	NA
Refractory to last line (Yes) (%)	83.89	36.76	88.10	32.38	0.12	NA
HGBCL (Yes) (%)	6.04	23.82	3.57	18.56	0.12	NA
Refractory to ASCT (Yes) (%)	7.38	26.15	16.67	37.27	0.29	NA
Prior therapies, >2 (%)	60.40	48.91	57.14	49.49	0.07	NA
Size of the largest node lesion, cm (mean)	6.11	3.59	5.91	32.86	0.06	1.19
Refractory to any prior anti-CD20 mAb and anthracycline (Yes) (%)	57.05	49.50	64.29	47.92	0.15	NA
Refractory to any prior anti-CD20 mAb containing regimen (Yes) (%)	83.22	37.37	84.52	36.17	0.04	NA
Time since last treatment [months] (mean)	6.64	15.43	4.75	6.49	0.16	5.66
Cell type GCB (%)	44.97	49.75	20.24	40.18	0.55	NA
Cell type ABC/non-GCB (%)	33.56	47.22	26.19	43.97	0.16	NA
Bone marrow involvement (Yes) (%)	11.41	31.79	4.76	21.30	0.25	NA
Prior ASCT (yes) (%)	18.79	39.06	27.38	44.59	0.20	NA

Abbreviations: ABC, activated B cell; aSMD, absolute standardised mean difference; ASCT, autologous stem cell transplant; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GCB, germinal centre B cell; IPI, International Prognostic Index; LDH, lactate dehydrogenase; mAb, monoclonal antibody; NA, not applicable; VR, variance ratio.

Balanced (defined as <0.1 for aSMD or <2 for VR), borderline-balanced or not balanced covariates are indicated in green, yellow and red, respectively.

Fonte: Extraído de referência 7

Após ajustamento (IPTW), as diferenças entre os dois estudos nas covariáveis basais foram parcialmente corrigidas, sendo a diferença média padronizada inferior a 0,1 em todos os casos (Tabela 9).

Tabela 9: Características basais das populações após ajustamento por IPTW (glofitamab vs. polatuzumab vedotina+bendamustina+rituximab)

Variable	Glofitamab (ESS=129)		Polatuxumab-vedotin plus bendamustine plus rituximab (ESS=56.9)		aSMD	Variance Ratio	Kolmogorov-Smirnov (KS) Test Statistics	Compleme nt of the Overlappin g Coefficient
	Mean	SD	Mean	SD				
Age (mean)	63.67	13.33	64.18	12.34	0.04	1.17	0.11	0.12
ECOG PS (1 vs 0) (%)	57.53	49.43	59.74	49.04	0.05	NA	0.02	0.02
Ann Arbor Stage III/IV (Yes) (%)	79.12	40.64	78.72	40.93	0.01	NA	0.00	0.00
High LDH (Yes) (%)	68.91	46.29	66.72	47.12	0.05	NA	0.02	0.02
Extranodal disease (Yes) (%)	62.91	48.30	63.89	48.03	0.02	NA	0.01	0.01
IPI (3–5) %	55.93	49.65	56.35	49.60	0.01	NA	0.00	0.00
Refractory to first line (Yes) (%)	60.49	48.89	60.24	48.94	0.01	NA	0.00	0.00
Refractory to any line (Yes) (%)	91.34	28.13	92.63	26.13	0.05	NA	0.01	0.01
Refractory to last line (Yes) (%)	86.09	34.61	87.68	32.86	0.05	NA	0.02	0.02
HGBCL (Yes) (%)	5.35	22.50	4.91	21.61	0.02	NA	0.00	0.00
Refractory to ASCT (Yes) (%)	9.64	29.51	11.50	31.91	0.06	NA	0.02	0.02
Prior therapies, >2 (%)	57.24	49.47	54.03	49.84	0.07	NA	0.03	0.03
Size of the largest node lesion, cm (mean)	6.01	3.53	5.87	2.92	0.04	1.46	0.14	0.13
Refractory to any prior anti-CD20 mAb and anthracycline (Yes) (%)	58.69	49.24	57.59	49.42	0.02	NA	0.01	0.01
Refractory to any prior anti-CD20 mAb containing regimen (Yes) (%)	84.62	36.08	85.88	34.82	0.03	NA	0.01	0.01

Variable	Glofitamab (ESS=129)		Polatuxumab- vedotin plus bendamustine plus rituximab (ESS=56.9)		aSMD	Variance Ratio	Kolmogoro v-Smirnov (KS) Test Statistics	Compleme nt of the Overlappin g Coefficient
	Mean	SD	Mean	SD				
Time since last treatment, months (mean)	5.81	13.58	4.76	6.06	0.09	5.02	0.15	0.08
Cell type GCB (%)	37.95	48.53	35.21	47.76	0.06	NA	0.03	0.03
Cell type ABC/non- GCB (%)	32.54	46.85	31.59	46.49	0.02	NA	0.01	0.01
Bone marrow involvement (Yes) (%)	9.05	28.69	7.09	25.66	0.07	NA	0.02	0.02
Prior ASCT (yes) (%)	20.96	40.70	24.28	42.88	0.08	NA	0.03	0.03

Abbreviations: ABC, activated B cell; aSMD, absolute standardised mean difference; ASCT, autologous stem cell transplant; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS, effective sample size; GCB, germinal centre B cell; HGBCL, high grade B cell lymphoma; IPI, International Prognostic Index; IPTW, inverse probability of treatment weighting; LDH, lactate dehydrogenase; mAb, monoclonal antibody; NA, not applicable; SD, standard deviation; VR, variance ratio.
Balanced (defined as <0.1 for aSMD or <2 for VR) or not balanced covariates are indicated in green and red, respectively.

Fonte: Extraído de referência 7

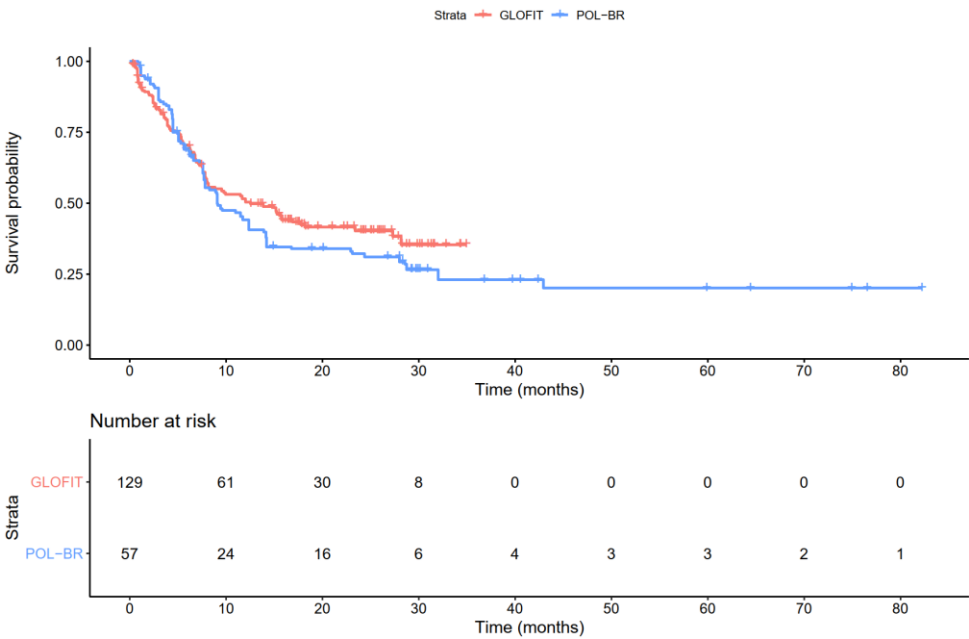
Eficácia

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre glofitamab e polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,84; IC95% 0,57 a 1,26).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global podem ser observadas na Figura 17.

Figura 17: Sobrevivência global utilizando IPTW (gofitamab vs. polatuzumab vedotina +bendamustina+rituximab)



Abbreviations: IPTW, inverse probability of treatment weighting; KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival.

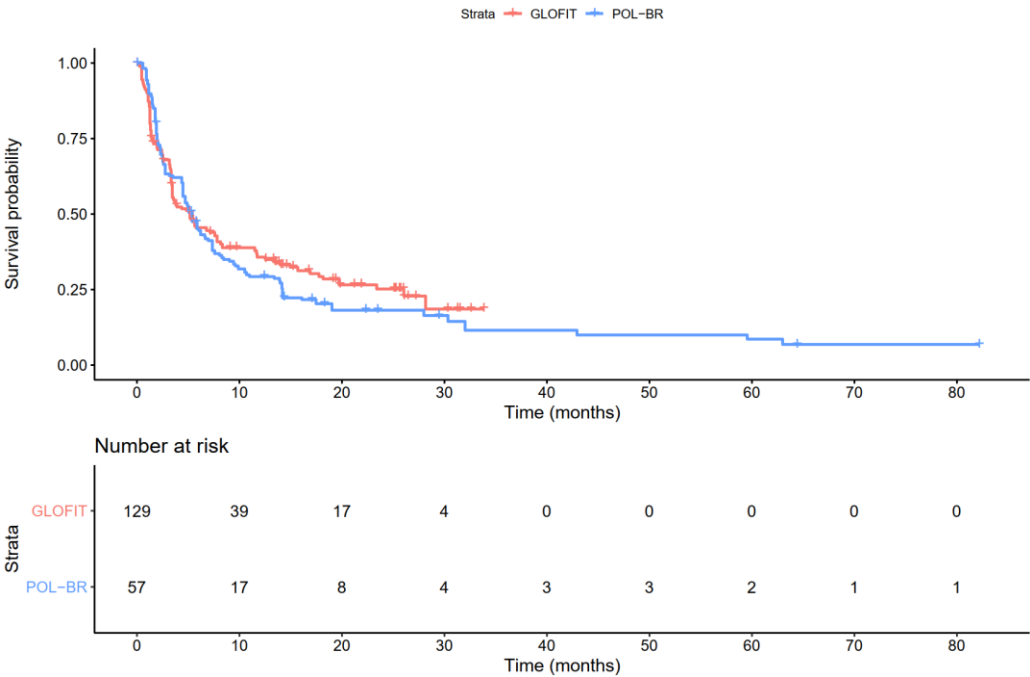
Fonte: Extraído de referência 7

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,91; IC95% 0,64 a 1,28).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão podem ser observadas na Figura 18.

Figura 18: Sobrevida livre de progressão utilizando IPTW (gofitamab vs. polatuzumab vedotina +bendamustina+rituximab)



Abbreviations: IPTW, inverse probability of treatment weighting; KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival. PFS as assessed by independent review committee.

Fonte: Extraído de referência 7

Taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de taxa de resposta global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 1,20; IC95% 0,58 a 2,41).

Duração da resposta avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de duração da resposta, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,79; IC95% 0,43 a 1,50).

Resposta completa avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de taxa de resposta completa, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 1,11; IC95% 0,53 a 2,26).

Duração da resposta completa avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de duração da resposta completa avaliada por comissão de revisão centralizada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,66; IC95% 0,30 a 1,43).

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de descontinuação de tratamento por eventos adversos, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,40; IC95% 0,13 a 1,18).

Comparação indireta entre o estudo NP30179 (glofitamab) e o estudo SCHOLAR-1 (melhores cuidados de suporte)⁸

Desenho de estudo

Estudo de comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC)⁸, não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179, e os dados agregados do estudo SCHOLAR-1.

Medidas de resultado

As medidas de resultado foram a sobrevivência global, taxa de resposta completa, e taxa de resposta global. As respostas tumorais foram avaliadas no estudo NP30179 pelos critérios de Lugano e, no estudo SCHOLAR-1, de acordo com o *International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma 1999*.

Análise estatística

Estudo de comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC)⁷, não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179, e os dados agregados do estudo SCHOLAR-1.

A fonte utilizada para os dados do glofitamab foi o estudo NP30179, tendo sido incluídos os doentes com linfoma difuso de grandes células B refratário, ou recidivante, que receberam pelo menos duas linhas de tratamento, nas doses 2,5 mg/10 mg/30 mg, com a data de corte de Janeiro de 2023. O TAIM incluiu 8 fatores de prognóstico / modificadores de efeito, que eram os disponíveis no estudo SCHOLAR-1: idade (média), estadio Ann Arbor III/IV (sim vs. não), índice de prognóstico internacional – IPI 3-5 (sim vs. não), linfoma de grandes células B primariamente mediastínico (sim vs. não), refratário à primeira linha (sim vs. não), refratário à última linha (sim vs. não), recidiva precoce após transplante de medula óssea /sim vs. não). Para que os dois estudos incluíssem populações o mais homogêneas possível, o TAIM aplicou ao estudo NP30179 os critérios de elegibilidade do estudo SCHOLAR-1, tendo excluído os doentes que não apresentavam doença refratária à quimioterapia, de acordo com os critérios do estudo SCHOLAR-1 (doença estável ou progressiva como a melhor resposta ao tratamento de primeira linha ou à quimioterapia mais recente; ou progressão da doença ou recidiva no prazo de 12 meses após transplantação autóloga da medula óssea), os doentes com histologias inexistentes no estudo SCHOLAR-1 (linfomas de células B de alto grau – HGBCL), e os doentes com 4 ou mais linhas prévias de tratamento. No entanto, o estudo SCHOLAR-1 incluiu doentes em segunda linha de tratamento (28%), e doentes com estado funcional ECOG de 2 (14%), que não foram incluídos no estudo NP30179, pelo

que não foi possível ajustar estes fatores. Após a exclusão destes doentes do estudo NP30179, o tamanho da amostra reduziu-se de 155 para 74.

As análises tempo até ao evento foram expressas como razão de riscos e respetivos intervalos de confiança a 95%, usando o modelo de regressão de Cox. As estimativas do efeito do tratamento nas taxas de resposta global e resposta completa foram expressas como razão de chances respetivos intervalos de confiança a 95%.

Resultados

Características dos doentes incluídos

A Tabela 10 apresenta as características basais (fatores de prognóstico ou modificadores de efeito) dos 2 estudos, antes de ajustamento.

Tabela 10: Características basais das populações antes de ajustamento (glofitamab vs. melhores cuidados de suporte)

Covariate	Glofitamab cohort	SCHOLAR-1
	Total (N=155)	Crump 2017 (n=636)
High priority		
IPI, n (%)	0: 5 (3.2%) 1: 24 (15.5%) 2: 45 (29.0%) 3: 55 (35.5%) 4: 26 (16.8%)	Low risk (0–1): 25%* Low-intermediate risk (2): 24%* High-intermediate to high risk (3–5): 33%* Missing or incompletely assessed: 18%*
Mean (SD) age, years	63.1 (14.7)	Median: 55 (19–81)
ECOG PS, n (%)	0: 77 (49.7%) 1: 78 (50.3%) 2: 1 (0.6%)	0–1: 73% 2–4: 14% Missing: 13%

Covariate	Glofitamab cohort	SCHOLAR-1
	Total (N=155)	Crump 2017 (n=636)
Ann Arbor Stage, n (%)	I: 10 (6.5%) II: 25 (16.1%) III: 31 (20.0%) IV: 85 (54.8%) Unknown: 4 (2.6%)	Disease stage: I-II: 27% III-IV: 72% Missing: <1%
High LDH, n (%) [>ULN]	High: 101 (65.2%) Low-Normal: 52 (33.5%) Missing: 2 (1.3%) [at screening]	NR
Extranodal disease, n (%) [yes, or number of sites]	95 (61.3%)	NR
Refractory to 1 st line, n (%)	91 (58.7%) (Failure to respond to first treatment or progression within 6 months)	Primary refractory: 28% (Defined as best response of PD or SD to first chemotherapy regimen)
Refractory to last line, n (%)	131 (84.5%) (Failure to respond to previous treatment or progression within 6 months)	Refractory to ≥ 2nd line of therapy: 50% (Defined as best response of PD or SD to last chemotherapy regimen)
Refractory to any line, n (%)	139 (89.7%) (Failure to respond to any treatment or progression within 6 months)	All patients had to be refractory to be enrolled in the study
Histological subtype: HGBCL, PMBCL or DLBCL/tFL, n (%)	DLBCL: 110 (71.0%) HGBCL: 10 (6.5%) PMBCL: 6 (3.9%) FL: 29 (18.7%)	Primary diagnosis:† DLBCL: 87% PMBCL: 2% trFL: 4% Indeterminate/missing: 7%
Double/triple hit lymphoma, n (%)	22 (14.2%)	NR

Covariate	Glofitamab cohort	SCHOLAR-1
	Total (N=155)	Crump 2017 (n=636)
Refractory to prior SCT/Early relapse after SCT (<12 months), n (%)	12 (7.7%)	Relapsed within 12 months after prior ASCT: 22%
Number of prior treatment lines, n (%) and median (range)	2: 61 (39.4%) 3: 48 (31.0%) 4: 28 (18.0%) 5: 10 (6.5%) 6: 5 (3.2%) 7: 3 (1.9%) ≥3: 94 (60.6%)	Total no. of lines of chemotherapy and ASCT received:** 1: 28% 2-3: 49% ≥4: <1%
Medium priority		
Bulky disease, n (%)	>6 cm: 64 (41.6%) >10 cm: 19 (12.3%) Missing: 1 (0.6%)	NR
Refractory to chemotherapy, n (%)	133 (85.8%)	NR
Refractory to rituximab and anthracycline, n (%)	88 (56.8%)	NR
Refractory to rituximab, n (%)	129 (83.2%)	NR
Time since last treatment, mean (SD) [months]	6.49 (15.41)	NR
Low priority		
Primary diagnosis, n (%)	DLBCL: 112 (72.3%) FL: 28 (18.1%) HGBCL: 8 (5.2%) PMBCL: 6 (3.9%) tFL: 1 (0.6%)	NR
Cell type of origin, n (%)	ABC: 17 (11.0%) GCB: 67 (43.2%) Mis-/unclassified: 38 (24.5%) Non-GCB: 33 (21.3%)	NR

Covariate	Glofitamab cohort	SCHOLAR-1
	Total (N=155)	Crump 2017 (n=636)
Bone marrow involvement, n (%)	18 (11.6%)	NR
Prior SCT, n (%)	29 (18.7%)	NR

Abbreviations: GCB, germinal centre B cell; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FL, follicular lymphoma; HGBCL, high-grade B-cell lymphoma; IPI, International Prognostic Index; LDH, lactate dehydrogenase; NOS, not otherwise specified; NR, not reported; PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma; SCT, stem-cell transplantation; SD, standard deviation; tFL, transformed FL. * IPI was determined at diagnosis for MDACC and IA/MC and at randomization for LY.12 and CORAL study patients. † In the CORAL (LYSARC) study, the disease subtype for 96 patients was not available; per the study inclusion criteria, patients were to have DLBCL. ** Includes the 78% of patients who were refractory to chemotherapy and excludes those who relapsed post-ASCT.

Fonte: Extraído de referência 8

A análise caso-base da MAIC ajustou o modelo para as 8 variáveis disponíveis. Após ajustamento (MAIC), as diferenças entre os dois estudos nas covariáveis basais ajustadas foram corrigidas, mas o tamanho efetivo da amostra reduziu-se de 74 para 33,6 uma redução de 54,6%. Adicionalmente, por impossibilidade de ajustamento, permaneceram diferenças entre o estudo SCHOLAR-1 e o estudo NP30179, em termos de proporção de doentes com ECOG 2 (14% vs. 0%), com uma linha prévia de tratamento (28% vs. 0%), e com 2 a 3 linhas prévias de tratamento (49% vs. 100%) [Tabela 11].

Tabela 11: Características basais das populações antes e após ajustamento por MAIC (glofitamab vs. melhores cuidados de suporte)

Variable	Glofitamab unweighted (n=74)	Glofitamab weighted (ESS=33.6) Base-case	Glofitamab weighted (ESS=45.4) Scenario 1	Glofitamab weighted (ESS=38.7) Scenario 2	SCHOLAR-1 (n=636)
Age (mean)	61.07	52.50	NA	52.50	52.50
Age (median)	66.22	NA	55	NA	55
ECOG PS >1 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	14
Ann Arbor Stage III–IV (%)	77.03	72.7	72.7	72.7	72.7
IPI 3–5 (%)	51.35	40.23	40.23	40.23	40.23
PMBCL histology (%)	4.05	4.23	4.23	4.23	4.23
1 prior therapy (%)	0	0	0	0	28

Variable	Glofitamab unweighted (n=74)	Glofitamab weighted (ESS=33.6) Base-case	Glofitamab weighted (ESS=45.4) Scenario 1	Glofitamab weighted (ESS=38.7) Scenario 2	SCHOLAR-1 (n=636)
2-3 prior therapies (%)	100	100	100	82.92	49
Refractory to 1st line (%)	33.78	28.00	28.00	28.00	28.00
Refractory to last line (%)	72.97	50.00	50.00	50.00	50.00
Early relapse after SCT (%)	8.11	22.00	22.00	22.00	22.00

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS, effective sample size; IPI, International Prognostic Index; NA, not applicable; PMBCL, primary mediastinal large B cell lymphoma; SCT, stem cell transplant.

Fonte: Extraído de referência 8

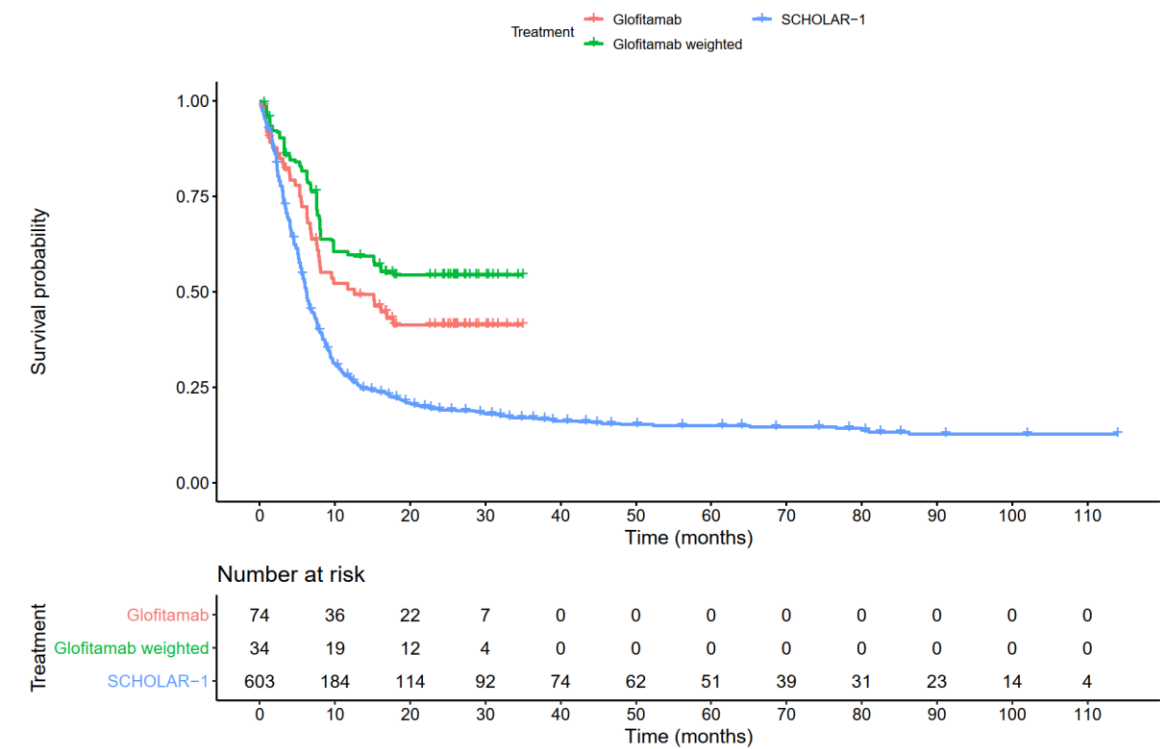
Eficácia

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre glofitamab e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico favorecendo glofitamab, em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,38; IC95% 0,23 a 0,74).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global podem ser observadas na Figura 19.

Figura 19: Sobrevivência global utilizando MAIC (gofitamab vs. melhores cuidados de suporte)



Fonte: Extraído de referência 8

Taxa de resposta global avaliada pelo investigador

Na comparação indireta entre glofitamab e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico favorecendo glofitamab, em termos de taxa de resposta global (razão de chances 4,42; 8,21; IC95% 3,38 a 18,97)).

Taxa de resposta completa avaliada pelo investigador

Na comparação indireta entre glofitamab e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico favorecendo glofitamab, em termos de taxa de resposta completa (razão de chances 8,47; IC95% 4,77 a 15,03).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Comparação glofitamab vs. axicabtagene ciloleucel

Em termos de eficácia comparativa, glofitamab não mostrou benefício adicional em relação a axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência global, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo axicabtagene ciloleucel (razão de riscos 1,645; iC95% 1,200 a 2,199).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com axicabtagene ciloleucel, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 1,263; IC95% 0,862 a 1,741).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com axicabtagene ciloleucel, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de taxa de resposta global, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo axicabtagene ciloleucel (razão de chances 0,331; IC95% 0,209 a 0,517).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com axicabtagene ciloleucel, em relação a taxa de resposta.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados de qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com axicabtagene ciloleucel, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com axicabtagene ciloleucel, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos grau 3 ou 4

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Consequentemente, de glofitamab em comparação com axicabtagene ciloleucel, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram reportados dados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com axicabtagene ciloleucel, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

Comparação glofitamab vs. tisagenlecleucel

Em termos de eficácia comparativa, glofitamab não mostrou benefício adicional em relação a tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,697; IC95% 0,453 a 1,154).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com tisagenlecleucel, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,705; IC95% 0,506 a 1,012).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com tisagenlecleucel, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de taxa de resposta global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 1,491; IC95% 0,723 a 2,501).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com tisagenlecleucel, em relação a taxa de resposta.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados de qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com tisagenlecleucel, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com tisagenlecleucel, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos grau 3 ou 4

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Consequentemente, de glofitamab em comparação com tisagenlecleucel, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram reportados dados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com tisagenlecleucel, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

Comparação glofitamab vs. polatuzumab vedotina+bendamustina +rituximab

Em termos de eficácia comparativa, glofitamab não mostrou benefício adicional em relação a polatuzumab vedotina+bendamustina +rituximab, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre glofitamab e polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,84; IC95% 0,57 a 1,26).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,91; IC95% 0,64 a 1,28).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de taxa de resposta global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 1,20; IC95% 0,58 a 2,41).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em relação a taxa de resposta.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados de qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos grau 3 ou 4

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Na comparação indireta glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em termos de descontinuação de tratamento por eventos adversos, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,40; IC95% 0,13 a 1,18).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram reportados dados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

Comparação glofitamab vs. melhores cuidados de suporte

Em termos de eficácia comparativa, glofitamab mostrou benefício adicional em relação a melhores cuidados de suporte, em termos de sobrevivência global e taxa de resposta objetiva, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre glofitamab e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico favorecendo glofitamab, em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,54; 0,38; IC95% 0,23 a 0,74).

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Não foram reportados dados de sobrevivência livre de progressão.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta global

Na comparação indireta entre glofitamab e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico favorecendo glofitamab, em termos de taxa de resposta global (razão de chances 4,42; 8,21; IC95% 3,38 a 18,97).

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a taxa de resposta global.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados de qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos grau 3 ou 4

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram reportados dados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado por se tratar de uma comparação indireta ajustada não ancorada (ver limitações nos parágrafos 9.11 a 9.15).

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 glofitamab para “*para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de glofitamab em três subpopulações: 1- Adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, elegíveis para tratamento com CAR-T cells, em que a intervenção era glofitamab em monoterapia, e os comparadores eram CAR-T cells; 2- Adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells, em que a intervenção era glofitamab em monoterapia, e o comparador era polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab; 3- Adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, com comorbilidades, contraindicações para polatuzumab e/ou bendamustina, em que a intervenção era glofitamab em monoterapia, e o comparador era melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu o CSR do estudo NP301792. O estudo NP30179 foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 34 centros, de 13 países (Portugal não participou), de fase 1-2, de braço único, aberto, que teve várias coortes, das quais a Parte 2 (coortes com múltiplos doentes) é relevante para esta avaliação, por incluir a população de interesse, ou seja, doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, que receberam glofitamab na dose de interesse, tendo avaliado o efeito do tratamento com glofitamab, na taxa de resposta completa. Este estudo, isoladamente, por ser de braço único, e não informar nenhuma das comparações definidas na matriz de avaliação, foi considerado que, isoladamente, não era relevante para a presente avaliação.

Como o estudo NP301792 foi um estudo de fase 1-2, de braço único, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura procurando identificar estudos sobre o tratamento de doentes com linfoma difuso de grandes células B, recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico.

A RSL identificou 16 estudos, dos quais 6 estudos incluíam os comparadores de interesse: 4 estudos de axicabtagene ciloleucel (Frank et al, 2021; Sanderson et al, 2020; ZUMA-9; ZUMA-1), um estudo de tisagenlecleucel (JULIET), e um estudo de polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab (GO29365).

O TAIM submete depois comparações indiretas ajustadas, não ancoradas, entre o estudo de glofitamab (NP301792) e o estudo ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel); entre o estudo NP301792 (glofitamab) e o estudo GO29365 (polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab); e entre o estudo NP301792 (glofitamab) e o estudo JULIET (tisagenlecleucel).

O TAIM submete também comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC), entre o estudo de glofitamab (NP301792) e o estudo SCHOLAR-1 (melhores cuidados de suporte). Contudo, como o estudo NP301792 não pode ser considerado um estudo numa população de adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, apenas elegível para melhores cuidados de suporte (subpopulação 3 da matriz de avaliação), tendo sido estas comparações consideradas informativas para a tomada de decisão.

Em primeiro lugar, importa avaliar se os métodos de comparação indireta utilizados podem ser considerados aceitáveis no contexto da presente avaliação. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento de populações para incluir dados de estudos não comparativos (só com um braço), não é recomendada exceto em situações excecionais que devem ser detalhadamente justificadas. Considerou-se ser aceitável a utilização dos métodos de comparação indireta selecionados pelo TAIM.

Para a comparação indireta entre o estudo NP30179 (glofitamab) e o estudo ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel), dos 4 estudos de axicabtagene ciloleucel identificados na revisão sistemática da literatura (Frank et al, 2021; Sanderson et al, 2020; ZUMA-9; ZUMA-1), o TAIM optou por fazer as comparações com o estudo ZUMA-1, por incluir o maior número de doentes, incluir o maior número de variáveis basais passíveis de ajustamento nas análises MAIC, e reportar todas as medidas de resultado de interesse. Foi feita uma comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando

dados individuais dos doentes do estudo NP30179, e os dados agregados do estudo ZUMA-1. A fonte utilizada para os dados do glofitamab foi o estudo NP30179, tendo sido incluídos os doentes com linfoma difuso de grandes células B refratário, ou recidivante, que receberam pelo menos duas linhas de tratamento, nas doses 2,5 mg/10 mg/30 mg, com a data de corte de Janeiro de 2023. Foram incluídos os doentes que incluíam os critérios de inclusão do estudo ZUMA-1, ou seja, doença estável ou progressiva como a melhor resposta à primeira linha de tratamento ou ao tratamento mais recente, ou progressão da doença ou recidiva no prazo de 12 meses após transplantação autóloga de medula óssea, totalizando 116 doentes. O TAIM classificou os fatores de prognóstico e modificadores de efeito em alta prioridade, média prioridade, e baixa prioridade, de acordo com a opinião de peritos. As covariáveis com alta prioridade incluíram um conjunto de 7 variáveis: índice de prognóstico internacional; refratoriedade à primeira linha de tratamento; refratoriedade à última linha de tratamento; refratoriedade a qualquer linha de tratamento; subtipo histológico; recidiva precoce após transplantação alogénica de medula; e número de linhas prévias de tratamento. As covariáveis com média prioridade incluíram um conjunto de 5 variáveis: doença volumosa; refratoriedade à quimioterapia; tratamento prévio com rituximab e uma antraciclina; refratoriedade a rituximab; e recidiva precoce após a última linha de tratamento. As covariáveis com baixa prioridade incluíram um conjunto de 5 variáveis, que incluíram a existência ou não, de transplantação de medula prévia. Apenas foram incluídas no ajustamento as covariáveis de alta e moderada prioridade. No caso de dados em falta, os valores foram imputados utilizando o valor mais frequente (variáveis categóricas), ou utilizando o valor médio (variáveis contínuas). O equilíbrio das covariáveis entre os dois estudos foi avaliado medindo as diferenças médias padronizadas, usando como limiar 0,1, antes e após correspondência (matching). Em termos de eficácia comparativa, glofitamab não mostrou benefício adicional em relação a axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência global, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo axicabtagene ciloleucel (razão de riscos 1,645; iC95% 1,200 a 2,199). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, ou de segurança.

Para a comparação indireta entre o estudo NP30179 (glofitamab) e o estudo JULIET (tisagenlecleucel), foi efetuada uma comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179, e os dados agregados do estudo JULIET. A fonte utilizada para os dados do glofitamab foi o estudo NP30179, tendo sido incluídos os doentes com linfoma difuso de grandes células B refratário, ou recidivante, que receberam pelo menos duas linhas de tratamento, nas doses 2,5 mg/10 mg/30 mg, com a data de corte de Janeiro de 2023, mas excluindo os doentes com linfoma de células B mediastínico primário, por estes doentes não estarem incluídos no estudo JULIET, totalizando 149 doentes. O TAIM classificou os fatores de prognóstico e modificadores de efeito como descrito anteriormente. O ajustamento corrigiu as diferenças nas covariáveis entre os dois estudos, mas reduziu o tamanho efetivo da amostra de 149 para 35,1, uma redução de 76,4%. Em termos de eficácia comparativa, glofitamab não mostrou benefício adicional em relação a tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,697; IC95% 0,453 a 1,154). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, ou de segurança.

Para a comparação indireta entre o estudo NP30179 (glofitamab) e o estudo GO29365 (polatuzumab mais bevacizumab mais rituximab), foi efetuada uma comparação indireta, ajustada, usando método de comparações indiretas ajustadas pela técnica de ponderação pela probabilidade inversa (*inverse probability of treatment weighting - IPTW*), não ancorada, usando dados individuais dos doentes dos estudos NP30179 e GO29365. A fonte utilizada para os dados do glofitamab foi o estudo NP30179, tendo sido incluídos os doentes com linfoma difuso de grandes células B refratário, ou recidivante, que receberam pelo menos duas linhas de tratamento, nas doses 2,5 mg/10 mg/30 mg, com a data de corte de Janeiro de 2023. O TAIM classificou os fatores de prognóstico e modificadores de efeito como descrito anteriormente. No caso de dados em falta, os valores foram imputados utilizando o valor mais frequente (variáveis categóricas), ou utilizando o valor médio (variáveis contínuas). Para que os dois estudos incluíssem populações o mais homogêneas possível, o TAIM excluiu do estudo GO29365, os

doentes com histologias inexistentes no estudo NP30179, os doentes com estado funcional ECOG de 2, ou que tinham recebido apenas uma linha prévia de tratamento, totalizando assim 84 doentes. Adicionalmente, foram excluídos do estudo NP30179 os doentes com linfoma de células B mediastínico primário, por estes doentes não estarem incluídos no estudo GO29365, totalizando 149 doentes. O equilíbrio das covariáveis entre os dois estudos foi avaliado medindo as diferenças médias padronizadas, usando como limiar 0,1, antes e após correspondência (matching). Antes do ajustamento, a maioria das covariáveis apresenta uma diferença média padronizada igual ou superior a 0,1. Após ajustamento (IPTW), as diferenças entre os dois estudos nas covariáveis basais foram parcialmente corrigidas, sendo a diferença média padronizada inferior a 0,1 em todos os casos. Em termos de eficácia comparativa, glofitamab não mostrou benefício adicional em relação a polatuzumab vedotina+bendamustina +rituximab, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e polatuzumab vedotina em combinação com bendamustina e rituximab, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,84; IC95% 0,57 a 1,26), ou descontinuação de tratamento por eventos adversos (razão de chances 0,40; IC95% 0,13 a 1,18). Não foram reportados outros dados comparativos de segurança, ou dados de qualidade de vida.

Para a comparação indireta entre o estudo NP30179 (glofitamab) e melhores cuidados de suporte (estudo SCHOLAR-1), foi efetuada uma comparação indireta, ajustada, usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matched adjusted indirect comparison - MAIC*), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179 e dados agregados do estudo SCHOLAR-1. A fonte utilizada para os dados do glofitamab foi o estudo NP30179, tendo sido incluídos os doentes com linfoma difuso de grandes células B refratário, ou recidivante, que receberam pelo menos duas linhas de tratamento, nas doses 2,5 mg/10 mg/30 mg, com a data de corte de Janeiro de 2023. O TAIM incluiu 8 fatores de prognóstico / modificadores de efeito, que eram os disponíveis no estudo SCHOLAR-1: idade (média), estadio Ann Arbor III/IV (sim vs. não), índice de prognóstico internacional – IPI 3-5 (sim vs. não), linfoma de grandes células B primariamente mediastínico (sim vs. não), refratário à primeira linha (sim vs. não), refratário à última linha (sim vs. não), recidiva precoce após transplante de medula

óssea /sim vs. não). Para que os dois estudos incluíssem populações o mais homogêneas possível, o TAIM aplicou ao estudo NP30179 os critérios de elegibilidade do estudo SCHOLAR-1, tendo excluído os doentes que não apresentavam doença refratária à quimioterapia, de acordo com os critérios do estudo SCHOLAR-1 (doença estável ou progressiva como a melhor resposta ao tratamento de primeira linha ou à quimioterapia mais recente; ou progressão da doença ou recidiva no prazo de 12 meses após transplantação autóloga da medula óssea), os doentes com histologias inexistentes no estudo SCHOLAR-1 (linfomas de células B de alto grau – HGBCL), e os doentes com 4 ou mais linhas prévias de tratamento. No entanto, o estudo SCHOLAR-1 incluiu doentes em segunda linha de tratamento (28%), e doentes com estado funcional ECOG de 2 (14%), que não foram incluídos no estudo NP30179, pelo que não foi possível ajustar estes fatores. Após a exclusão destes doentes do estudo NP30179, o tamanho da amostra reduziu-se de 155 para 74. A análise caso-base da MAIC ajustou o modelo para as 8 variáveis disponíveis. Após ajustamento (MAIC), as diferenças entre os dois estudos nas covariáveis basais ajustadas foram corrigidas, mas o tamanho efetivo da amostra reduziu-se de 74 para 33,6 uma redução de 54,6%. Adicionalmente, por impossibilidade de ajustamento, permaneceram diferenças entre o estudo SCHOLAR-1 e o estudo NP30179, em termos de proporção de doentes com ECOG 2 (14% vs. 0%), com uma linha prévia de tratamento (28% vs. 0%), e com 2 a 3 linhas prévias de tratamento (49% vs. 100%). Em termos de eficácia comparativa, glofitamab mostrou benefício adicional em relação a melhores cuidados de suporte, em termos de sobrevivência global, taxa de resposta global, e taxa de resposta completa. Na comparação indireta entre glofitamab e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico favorecendo glofitamab, em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,38; IC95% 0,23 a 0,74), taxa de resposta global (razão de chances 8,21; IC95% 3,38 a 18,97), e taxa de resposta completa (razão de chances 17,95; IC95% 7,17 a 35,03).

Contudo, o estudo com as comparações indiretas apresenta importantes limitações.

Este tipo de análise (comparações indiretas ajustadas não ancoradas) utiliza métodos e pressupostos que representam um desvio em relação aos métodos tipicamente usados na avaliação farmacoterapêutica, pelo que devem ser consideradas de menor credibilidade do que a meta-análise (simples ou em rede) baseada em estudos aleatorizados sem evidência de modificadores de efeito. 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. Este pressuposto é praticamente impossível de se verificar. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Quando medidas de efeito baseadas em comparações não ancoradas são usadas, é necessário demonstrar a dimensão de erro plausível devido à falta de inclusão de variáveis no ajustamento, no efeito relativo estimado. Contudo, mesmo considerando apenas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito conhecidas, nem sempre foi possível o ajustamento para todas essas variáveis, quer porque algumas dessas variáveis não estavam disponíveis em alguns estudos, quer porque o ajustamento conduzia a uma redução marcada no tamanho efetivo da amostra.

Os ajustamentos por correspondência e/ou ponderação conduziram nalguns casos a desequilíbrios de vários fatores de prognóstico. Por exemplo, na comparação glofitamab vs. polatuzumab vedotina mais bendamustina mais rituximab, os ajustamentos não corrigiram diferenças entre os dois estudos em relação a estadio Ann Arbor, níveis de LDH elevados, linfoma de células B de alto grau, refratoriedade a rituximab e antraciclina, e refratoriedade a transplantação de medula.

Nas MAICs, o ajustamento conduziu a uma redução muito marcada no tamanho efetivo da amostra, que coloca em causa a credibilidade dos resultados; para além da análise caso-base, foram conduzidas várias análises de sensibilidade (não foram descritas neste relatório essas análises). Contudo, as análises de sensibilidade nem sempre deram resultados concordantes com a análise caso-base, aconselhando a que estes resultados sejam interpretados com cuidado.

A definição das medidas de resultado nem sempre coincidiu nos diferentes estudos. Nestes casos, este facto levanta incerteza sobre a credibilidade dos resultados.

Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de glofitamab para *“para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico”*.

Concluiu-se que foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em relação a melhores cuidados de suporte.

Concluiu-se ainda que não foi demonstrado benefício adicional de glofitamab em relação a axicabtagene ciloleucel; tisagenlecleucel; ou polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab. Contudo, observou-se a utilidade do fármaco pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179 (glofitamab), e os dados agregados do estudo ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel), não mostrou benefício adicional de glofitamab em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência global, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo axicabtagene ciloleucel (razão de riscos 1,645; IC95% 1,200 a 2,199). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, ou de segurança.
- Uma comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179 (glofitamab), e os dados agregados do estudo JULIET (tisagenlecleucel), não mostrou benefício adicional de glofitamab em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento

com significado estatístico (razão de riscos 0,697; IC95% 0,453 a 1,154). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, ou de segurança.

- Uma comparação indireta, ajustada, não ancorada, usando o método de comparações indiretas ajustadas pela técnica de ponderação pela probabilidade inversa (*inverse probability of treatment weighting - IPTW*), usando dados individuais dos doentes dos estudos NP30179 (glofitamab) e GO29365 (polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab), não mostrou benefício adicional de glofitamab em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e polatuzumab vedotina em combinação com bendamustina e rituximab, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,84; IC95% 0,57 a 1,26), ou descontinuação de tratamento por eventos adversos (razão de chances 0,40; IC95% 0,13 a 1,18). Não foram reportados outros dados comparativos de segurança, ou dados de qualidade de vida.
- Uma comparação indireta, ajustada, usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matched adjusted indirect comparison - MAIC*), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179 (glofitamab) e dados agregados do estudo SCHOLAR-1 (melhores cuidados de suporte), mostrou benefício adicional de glofitamab em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global e taxa de resposta global, e não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico favorecendo glofitamab, em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,38; IC95% 0,23 a 0,74), e taxa de resposta global (razão de chances 8,21; IC95% 3,38 a 18,97). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4,

descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de glofitamab para “*para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico*”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de glofitamab em relação a melhores cuidados de suporte.

Concluiu-se ainda que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de glofitamab em relação a axicabtagene ciloleucel; tisagenlecleucel; ou polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab. Contudo, observou-se a utilidade do fármaco pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179 (glofitamab), e os dados agregados do estudo ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel), não mostrou benefício adicional de glofitamab em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e axicabtagene ciloleucel, em termos de sobrevivência global, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo axicabtagene ciloleucel (razão de riscos 1,645; iC95% 1,200 a 2,199). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, ou de segurança.

- Uma comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179 (glofitamab), e os dados agregados do estudo JULIET (tisagenlecleucel), não mostrou benefício adicional de glofitamab em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e tisagenlecleucel, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,697; IC95% 0,453 a 1,154). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, ou de segurança.
- Uma comparação indireta, ajustada, não ancorada, usando o método de comparações indiretas ajustadas pela técnica de ponderação pela probabilidade inversa (*inverse probability of treatment weighting* - IPTW), usando dados individuais dos doentes dos estudos NP30179 (glofitamab) e GO29365 (polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab), não mostrou benefício adicional de glofitamab em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e polatuzumab vedotina em combinação com bendamustina e rituximab, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,84; IC95% 0,57 a 1,26), ou descontinuação de tratamento por eventos adversos (razão de chances 0,40; IC95% 0,13 a 1,18). Não foram reportados outros dados comparativos de segurança, ou dados de qualidade de vida.
- Uma comparação indireta, ajustada, usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matched adjusted indirect comparison* - MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo NP30179 (glofitamab) e dados agregados do estudo SCHOLAR-1 (melhores cuidados de suporte), mostrou benefício adicional de glofitamab em

relação ao comparador, em termos de sobrevivência global e taxa de resposta global, e não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre glofitamab e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico favorecendo glofitamab, em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,38; IC95% 0,23 a 0,74), e taxa de resposta global (razão de chances 8,21; IC95% 3,38 a 18,97). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

10. Avaliação económica

Considerando o comparador MCS, foi realizada uma avaliação económica do medicamento Columvi (glofitamab) em monoterapia no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, com comorbilidades, contraindicações para polatuzumab e/ou bendamustina.

As conclusões da avaliação farmacoterapêutica foram baseadas numa comparação indireta (MAIC), ajustada, não ancorada, entre o estudo NP30179 (glofitamab) e dados agregados do estudo SCHOLAR-1 (melhores cuidados de suporte).

A perspetiva dos custos adoptada é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico no caso base foi aproximadamente de 37 anos. O horizonte temporal considerado é o mesmo para custos e consequências. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada (partSA), com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência Pré-Progressão (PFS), sobrevivência Pós-progressão (PPS) e estágio absorvente "Morte". Os doentes entram no modelo no estadio de pré-progressão, e, com a

progressão da doença, transitam para o estadio PPS, podendo ser tratados com terapêutica subsequente ou ficarem em melhores cuidados de suporte. O modelo considera ciclos semanais, tendo sido aplicada uma correção de meio ciclo a consequências e custos.

As consequências avaliadas no estudo económico centraram-se nos resultados da população ITT do ensaio clínico NP30179. O modelo estima a proporção de cada grupo de tratamento em cada estadio com base em curvas de sobrevivência paramétricas e não paramétricas (KM), com funções de sobrevivência separadas para sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão (PFS). A avaliação da adequabilidade das curvas estimadas foi baseada em critérios standard.

O pressuposto de proportional hazards foi testado para OS recorrendo a análise de gráficos do logaritmo de risco cumulativo e resíduos de Schoenfeld. O modelo Weibull foi escolhido pelo TAIM para modelar a OS. O TAIM considerou modelos de modelação conjunta híbridos, ou seja, KM + curva de extrapolação paramétrica, e modelos independentes. A modelação de OS é considerada incerta e uma validação externa dos dados extrapolados não foi apresentada pelo TAIM.

Para a PFS, foram ajustadas curvas independentes aos dados de glofitamab e modelos de modelação conjunta híbridos. O TAIM selecionou a curva lognormal para modelar os dados de PFS para glofitamab. Relativamente à PFS para o comparador, uma vez que não foram reportados dados de PFS no estudo SCHOLAR-1, o TAIM assumiu o HR estimado para a OS na ITC.

No modelo económico foi considerado eventos adversos (EA) de graus 3 ou 4 com incidência de pelo menos 2% dos doentes em qualquer dos estudos. A incidência de EA no braço de glofitamab foi baseada no estudo NP30179. Para o braço da quimioterapia, as incidências foram estimadas com base na literatura. Os EAs de maior incidência semanal considerados no modelo económico para ambos os tratamentos foram: neutropenia, anemia e trombocitopenia. A incidência destes EAs foi superior em glofitamab do que em MCS. O modelo não considera desutilidades associadas com a ocorrência de EAs, no entanto, os EAs têm impacto nos custos.

Uma vez que no ensaio clínico NP30179 não foram recolhidos dados EQ-5D, os ponderadores de qualidade de vida usados no modelo económico foram baseados nos dados EORTC-QLQ-C30. Foi utilizado dados de EORTC-QLQ-C30 que foram mapeados para EQ-5D-5L através do algoritmo publicado por Hagiwara *et al.* (2020), e convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas (Ferreira

et al., 2019). As utilidades por estadio foram estimadas através de um modelo de regressão de efeitos mistos, controlando para o valor de utilidade basal e usando um efeito aleatório no *intercept*. Distinguiu-se as utilidades de doentes em PFS e em tratamento e doentes em PFS sem tratamento, permitindo considerar o potencial impacto de efeitos relacionados com o tratamento (i.e. toxicidade) nas utilidades. Foi considerado diferentes algoritmos de mapeamento e o seu impacto nos resultados de custo-efetividade. Dadas as diferentes fontes e metodologias possíveis para as utilidades, estas são consideradas incertas.

A avaliação económica apresentada incluiu os seguintes tipos de custos: a) aquisição e administração da terapêutica; b) relacionados com terapêutica subsequente; c) associados ao seguimento dos doentes em tratamento; d) relacionados com a gestão de EAs; e e) relacionados com o fim de vida.

O consumo de recursos de saúde em doentes com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico foi estimado com base num painel de peritos. De forma a ser incluída na análise de sensibilidade probabilística, no painel foi também elicitada a incerteza relativamente à estimativa de alguns parâmetros. O consumo de recursos de saúde, em particular consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação foi estimado para o seguimento dos doentes, por estadio e fase de tratamento. Para estimar o consumo dos recursos gastos em internamento foi utilizada a BDMH dos hospitais do SNS no ano de 2018. Os consumos com internamento foram valorizados pelos preços que constam da Portaria nº 207/20171, de 11 de julho, tendo em consideração os termos de referência para contratualização de cuidados de saúde no SNS para 2023.

O regime de tratamento com Columvi implica no 1º ciclo pré-tratamento com obinutuzumab (1000 mg, Dia 1, IV), escalonamento com Columvi com 2,5 mg, Dia 8, IV e escalonamento com Columvi com 10 mg, Dia 15, IV. Nos ciclos subsequentes o esquema posológico corresponde a dose de tratamento completa de Columvi com 30 mg, Dia 1, IV, Q3W. O tempo em tratamento com glofitamab decorre das curvas KM provenientes do ensaio NP30179. De acordo com protocolo do ensaio, os doentes são tratados com glofitamab até um limite máximo de 12 ciclos. O tratamento com glofitamab implica pré-tratamento com obinutuzumab.

Com base na distribuição de doentes pelas terapêuticas de 3ª linha (3L) indicada pelo painel de peritos portugueses, no custo de cada regime e no número médio de ciclos de cada tratamento foi estimado um custo médio com quimioterapia em 3L.

Os restantes preços dos medicamentos utilizados no hospital ou cedidos na farmácia hospitalar sido obtidos através do Catálogo SPMS ou dos dados da IQVIA. Para medicamentos adquiridos nas farmácias comunitárias, os preços foram obtidos através da base de dados do Infarmed (Infomed). Os medicamentos foram valorizados de acordo com a perspetiva do SNS, incluindo imposto sobre o valor acrescentado (IVA). Os custos unitários dos recursos de saúde (urgências sem internamento, MCDT e consultas) baseiam-se nos preços definidos pela Portaria n.º 207/2017, de 11 de julho, na sua última redação.

No que toca aos custos da terapêutica em linhas subsequentes, o TAIM estimou com base na proporção de doentes que faz linhas subsequentes e na distribuição por regimes e duração indicada pelo painel de peritos.

Em análise de sensibilidade univariada e de cenário verificou-se que os resultados no caso base são sensíveis às distribuições utilizadas para OS, PFS e para as utilidades.

Os resultados da análise probabilística, não diferem substancialmente dos resultados da análise determinística.

O estudo foi considerado válido para a tomada de decisão, contudo não é custo-efetivo no contexto português, sendo os RCEI estimados elevados e marcado por incerteza relacionada com o facto da efetividade de glofitamab estar baseada numa comparação indireta não ancorada, nas utilidades utilizadas e nas extrapolações temporais de OS e PFS, incluindo pressupostos em PFS para MCS. Assim, a CE-CATS recomenda que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

Face aos demais comparadores, procedeu-se a uma análise de minimização de custos. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Columvi (glofitamab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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 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

Relatório Farmacoterapêutico. Glofitamab. INFARMED IP. Versão 1.0. 8/12/2023

Clinical Study Report. Study NP30179. A multicentre, open-label, phase I/II study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of glofitamab (RO7082859) as single agente and in combination with obinutuzumab administered after a fixed, single dose pre-treatment of obinutuzumab (Gazyva/Gazivaro) in patients with relapsed/refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. October, 2022

ACCESS. Glofitamab for third line (or beyond) management of patients with difuse large B-cell lumphoma (DLBCL). SLR and MAIC feasibility assessment report, Version 4.0. 30/06/2023

Neelapu SS et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). N Engl J Med 2017; 377:2531-2544

Schuster SJ et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (JULIET). N Engl J Med 2019; 380:45-56

Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GO29365). J Clin Oncol 38:155-165

ACCESS. Glofitamab monotherapy for the management of patients with relapsed/refractory DLBCL previously treated with at least two systemic therapies: indirect treatment comparison technical report. 30/06/2023

Indirect treatment comparison of glofitamab vs. SCHOLAR-1 retrospective study (Arquivo TAIM. Sem referência bibliográfica)

Crump M et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130: 1800-1808