

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TECARTUS (BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL)

Tratamento do linfoma de células do manto recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de Junho, na sua redação atual.

21/06/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 06/06/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Brexucabtagene autoleucel

Nome do medicamento: Tecartus

Apresentação(ões): Dispersão para perfusão (0.4 - 2 x10e8 células)

Titular da AIM: Kite Pharma EU B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tecartus (Células CD3+ autólogas transduzidas com anti-CD19) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para “tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK)”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado maior do Tecartus em comparação com o tratamento standard of care utilizado habitualmente pelos clínicos, nos doentes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Tecartus (Células CD3+ autólogas transduzidas anti-CD19), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta 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 de células do manto é uma patologia rara, com uma incidência anual estimada de 0.5 a 0.7/100 000 na população europeia, com uma relação homens/mulheres de 2.3-2.5/1 e uma idade mediana ao diagnóstico um pouco acima dos 70 anos de idade.

É uma forma de linfoma de células B com um comportamento habitualmente agressivo, embora existam formas indolentes da doença, com uma taxa de recaídas muito elevada, e uma esperança de vida entre um e dois anos após a recaída.

A forma de tratar os doentes na apresentação, depende essencialmente do estado de fragilidade dos doentes; em doentes considerados capazes de suportar o tratamento, são tratados com um regime de quimioimunoterapia, em que se associa um anticorpo monoclonal anti CD20 a quimioterapia que inclua citarabina em alta dose e uma antraciclina. O tratamento é consolidado com quimioterapia de alta dose com suporte autólogo de células progenitoras. Em recaída estes doentes são tratados com um inibidor do BTK.

Os doentes mais frágeis são tratados com quimioimunoterapia menos agressiva sem consolidação. Em recaída é também habitual, quando tolerado, recorrer a um inibidor do BTK.

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

As segundas recaídas não têm tratamento padrão. O que é habitualmente advogado é a utilização de quimioimunoterapia alternativa. Existem também pequenas séries com a utilização de inibidores do BCL2 com boas taxas de resposta (ORR 53% com CR 18%), mas de curta duração (PFS 3.9 meses e OS 9.4 meses).

Uma outra alternativa, após 2L ou 3L é o transplante alogénico, que em determinados doentes pode ser feito.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O tecartus, é um medicamento composto por células T autólogas, expandidas in vitro, e modificadas geneticamente com um vetor viral para expressarem um recetor de células B dirigido para o CD19, ligado a uma sub-unidade zeta do CD3, e com uma porção intracitoplásmica co-estimuladora de CD28.

Sumariamente o processo de geração do medicamento inicia-se com uma leucaferese ao doente, para colher linfócitos, a que se segue um processo de depleção de linfócitos B e seleção e expansão de linfócitos T associado a um passo de transfecção de um vetor com um lentivírus, que promove a síntese de um recetor quimérico que conferirá especificidade às células T para CD19 (antigénio pan B).

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

Na indicação proposta, tratamento de doentes adultos com Linfoma de Células do Manto recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistémica incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton (BTK), as alternativas disponíveis incluem o transplante alogénico em doentes “fit” e com dador, e a quimioterapia com intuito paliativo, tendo esta últimas respostas de curta duração.

Adequação das apresentações à posologia¹

O medicamento Tecartus cumpre com o dimensionamento de embalagem adequado para a situação em avaliação.

Horizonte temporal¹

Deverá ser considerado o horizonte temporal para a aplicação das consequências do medicamento e realização de análise de sensibilidade de 10.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Em Portugal é esperado existirem cerca de 93 novos casos de linfomas do manto por ano, progredindo quase todos até à segunda recaída.

Prevê-se que necessitem deste medicamento, cerca de 10 a 15 doentes.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de Tecartus no “tratamento de doentes adultos com LCM recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação da Tecartus.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
▪ Tratamento de doentes adultos com Linfoma de Células do Manto recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistémica incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton (BTK).	▪ Tecartus	• Quimioterapia à escolha do clínico

Termos de comparação

Tabela 2: *termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<u>Tecartus</u> Dose: Uma dose única de Tecartus que contém 2×10^6 células T CAR positivas viáveis por kg de peso corporal (intervalo: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ células/kg), ou um máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg em aproximadamente 68 ml de dispersão num saco de perfusão. Recomenda-se a perfusão de Tecartus 3 a 14 dias após a conclusão da quimioterapia de depleção linfocitária. A disponibilidade do tratamento tem de ser confirmada antes de iniciar o regime de depleção linfocitária.
	Medicamento comparador	Quimioterapia à escolha do clínico.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<u>Pré-tratamento (quimioterapia de depleção linfocitária)</u> • Deve ser administrado por via intravenosa um regime de quimioterapia de depleção linfocitária, composto por 500 mg/m^2 de ciclofosfamida e 30 mg/m^2 de fludarabina, no 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à perfusão de Tecartus. <u>Pré-medicação</u> • 500 mg a 1000 mg de paracetamol por via oral e com 12,5 mg a 25 mg de difenidramina por via intravenosa ou oral (ou equivalente), cerca de 1 hora antes da perfusão. <u>Monitorização após a perfusão</u> • Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante os primeiros 10 dias após a perfusão. Os médicos devem considerar a hospitalização durante os primeiros 10 dias após a perfusão ou quando ocorrerem os primeiros sinais/sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos.

	Medicamento comparador	Alguns dos componentes do tratamento são administrados em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e com administração de pré-medicação.
--	-------------------------------	--

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 pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Medida de resultados* e classificação da sua importância

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de Eficácia		
Sobrevida Global	9	Crítica
Qualidade de Vida	7	Crítica
Sobrevida livre de progressão	6	Importante
Taxa de Utilização de UCI	6	Importante
Taxa de resposta completa	5	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Eventos adversos grau 3-4	8	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo ZUMA 2²

Desenho de estudo

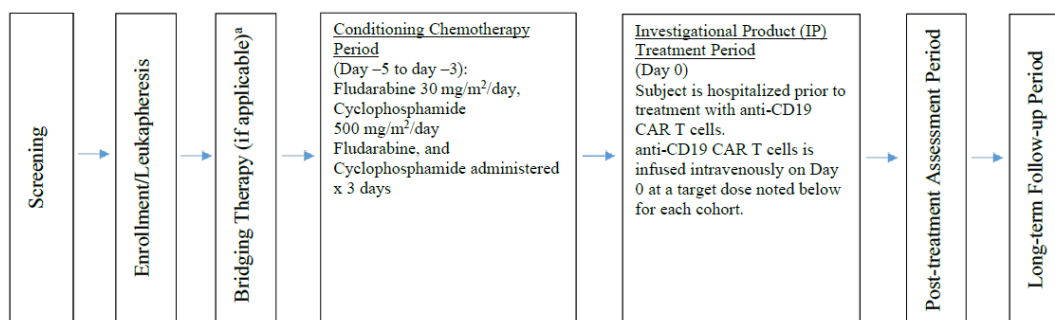
O estudo KTE-C19-102 foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, de braço único, com utilização de linfócitos T autólogos, transduzidos com recetor quimérico antiCD19, para avaliar a eficácia e segurança do KTE-X19 em doentes com linfoma do manto em recaída / refratários (r/r MCL) após terapêutica prévia com inibidor de BTK.

O medicamento experimental foi o KTE-X19, uma terapia celular com células CAR T anti CD19.

Cerca de 130 participantes com r/r MCL seriam recrutados em duas coortes separadas (coorte 1 e coorte 2) (coorte 1 com 90 participantes; coorte 2 com 40 participantes).

Na coorte 1, 80 participantes seriam tratados com uma dose do medicamento experimental KTE-X19 de 2×10^6 células transduzidas/kg (com um limite a 200×10^6), e 10 participantes com axicabtagene ciloleucel. Na coorte 2, cerca de 40 participantes seriam submetidos a tratamento com uma dose do medicamento experimental KTE-X19 de $0,5 \times 10^6$ células transduzidas/kg (com um limite de 50×10^6 /kg). Devido à expansão menos robusta das células na coorte 2 são apenas presentes dados para a coorte 1.

Figura 1: *Desenho do estudo*



^a Bridging therapy is allowed with (1) dexamethasone at a dose of 20 to 40 mg or equivalent, either PO or IV daily for 1 to 4 days, (2) ibrutinib at a dose of 560 mg PO daily or most recent dose if there had been a dose adjustment, or (3) acalabrutinib 100 mg PO every 12 hours or most recent dose if there had been a dose adjustment. Choice of corticosteroid and dose can be adjusted for age/comorbidities or per local or institutional guidelines.

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Study KTE-C19-102 is a Phase 2, multicenter, open-label study evaluating the efficacy of **KTE-X19** in subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (r/r MCL).

Up to approximately 130 subjects with r/r MCL will be enrolled into 2 separate cohorts designated as Cohort 1 and Cohort 2.

- ☐ Cohort 1 will enroll and treat 90 subjects at a target dose of 2×10^6 anti-CD19 CAR T cells/kg, including 10 axicabtagene ciloleucel subjects and approximately 80 **KTE-X19** subjects.
- ☐ Cohort 2 will enroll and treat up to approximately 40 **KTE-X19** subjects at a target dose of 0.5×10^6 anti-CD19 CAR T cells/kg.

Foram consideradas as seguintes populações:

- População FAS (*full analysis set*) $n = 74$ doentes, todos os incluídos no estudo – follow up mediano na análise primária de 11,6 meses e de 16,8 meses na análise atualizada. (também designada como população ITT).
- População SAS (*safety analysis set*) $n = 68$, todos os doentes que foram tratados com CAR-Ts. Serviu para as análises de segurança e definição das características de base e demográficas.
- População IAS (*inferential analysis set*) $n = 60$, os primeiros 60 doentes incluídos no estudo – follow up mediano na análise primária de 12,3 meses e de 17,5 meses na análise atualizada. Serviu para o endpoint primária taxa de resposta objetiva na altura da análise primária.
- População C1IA3 $n = 28$, os primeiros 28 doentes tratados – follow up mediano na análise atualizada de 32,3 meses.

A análise primária teve a data de corte a 24-07-2019 e a análise atualizada a data de corte de 31-12-2019.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos doentes adultos com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de LCM confirmado através da sobre-expressão de ciclina D1 ou da presença de $t(11;14)$; tivessem efetuado previamente 5 regimes terapêuticos para LCM, que deveriam ter incluído todos os seguintes: quimioterapia com antraciclinas ou bendamustina; anticorpos monoclonais anti-CD20; ibrutinib ou acalabrutinib; doença em recaída / refratária (R/R), definida como progressão da doença após o último regime terapêutico ou de doença refratária ao mesmo (falha na obtenção de RC ou RP); presença de pelo menos 1 lesão mensurável (lesões previamente irradiadas foram consideradas mensuráveis apenas no caso da progressão da doença ter sido documentada após conclusão da radioterapia); ausência de linfoma no SNC, com confirmação por ressonância magnética; ECOG de 0 ou 1; função renal, hepática, pulmonar e cardíaca aceitável (Clearance de creatinina, pela fórmula de Cockcroft Gault, ≥ 60 cc/minuto; AST e ALT sérica $\leq 2,5$ vezes o limite superior normal (upper limit of normal, ULN); bilirrubina total $\leq 1,5$ mg/dL, exceto nos doentes com síndrome de Gilbert; ecocardiograma com fração de ejeção cardíaca $\geq 50\%$, sem evidência

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

de derrame pericárdico e ECG sem alterações significativas; no saturação de oxigénio na baseline > 92% ao ar ambiente, sem derrame pleural significativo; contagem absoluta de linfócitos $\geq 100/\mu\text{L}$; contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1.000/\mu\text{L}$; contagem absoluta de plaquetas $\geq 75.000/\mu\text{L}$. (Nota: A terapêutica com BTK não era obrigatoriamente a última terapêutica que o doente tinha efetuado, nem a havia a obrigatoriedade de refratoriedade a inibidor BTK).

Critérios de exclusão

Doentes com tratamento prévio com TALoCE ou submetidos a TACE nas 6 semanas anteriores à administração da terapêutica em estudo e os doentes com tratamento prévio com terapêutica T-CAR ou dirigida aos recetores CD19. Eram também excluídos doentes que apresentassem: história clínica de alterações no SNC, doença cardíaca significativa nos 12 meses anteriores ao recrutamento, doentes com presença de infeção viral, bacteriana, fúngica ou outra não controlada ou que requeresse fármacos antimicrobianos em administração intravenosa.

Procedimento

O esquema geral dos procedimentos foi o seguinte: screening, leucaferese, eventual *bridging*, fabrico do medicamento, linfodepleção e infusão das células.

O doente era submetido a leucaferese (para obter células para o fabrico do KTE-X19), sendo posteriormente sujeito a processo de linfodepleção, administração do ME (infusão células CAR T). Após a leucaferese e antes da linfodepleção, os doentes com carga de doença elevada podiam ser submetidos a um tratamento para controlo temporário da doença (*bridging*); este tratamento era à discrição do investigador e podia ser com dexametasona ou equivalente glucocorticoide, ibrutinib ou acalabrutinib (ou uma combinação de glucocorticoide com ibrutinib ou acalabrutinib).

A terapêutica de condicionamento foi com fludarabina 30 mg/m² área corporal/dia e ciclofosfamida na dose de 500 mg/m² área corporal/dia, administradas nos dia -5, -4, e -3, antes da administração única por infusão intravenosa no dia 0 de KTE-X19, numa dose de 2×10^6 células CAR T / Kg de peso corporal.

Após infusão das células CAR T os doentes ficavam internados 7 dias.

Medidas de resultado

Objetivo primário: Taxa de resposta objetiva definida como a incidência de resposta parcial (RP) ou resposta completa (RC) de acordo com a classificação de Lugano (Cheson et al, 2014), aferida por revisão radiológica independente central. Foi analisada quando 60 doentes na coorte 1 tivessem sido tratados e seguidos durante 6 meses após a avaliação à semana 4 (seguimento de 7 meses após terapêutica com o medicamento experimental) (população mITT).

Objetivos secundários de eficácia: Duração da resposta: tempo desde a primeira resposta até à progressão de doença ou morte; Taxa de resposta objetiva ORR (avaliação pelos investigadores): para os doentes da corte 1, foi a incidência de quer a RC ou da RP pelos critérios revistos da IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al, 2007). Para os doentes da corte 2, foi a incidência de quer a RC ou da RP pela classificação de Lugano; Sobrevivência livre de progressão (SLP): tempo desde a data da terapêutica com CAR T até à progressão de doença ou morte; Sobrevivência global (SG): tempo desde a data da terapêutica com CAR T até à morte por qualquer causa; Níveis de células CAR T no sangue; Níveis de citocinas no soro; Incidência de eventos adversos; Qualidade de vida: mudanças no EQ-5D ao longo do tempo, avaliadas na baseline, 1, 3 e 6 meses após o tratamento.

Objetivos exploratórios: doença residual mínima (1 em 100,000).

Análise estatística

A análise primária foi conduzida após o recrutamento e tratamento de 60 doentes, com avaliação da resposta durante 6 meses, após a semana 4 (seguimento de 7 meses). Esta análise tinha um poder de pelo menos 96% para distinguir uma terapêutica com resposta objetiva em 50% dos doentes de uma terapêutica com 25% dos doentes ou menos com resposta objetiva, com um alfa unilateral de 0.025. As análises de segurança incluíram todos os doentes tratados.

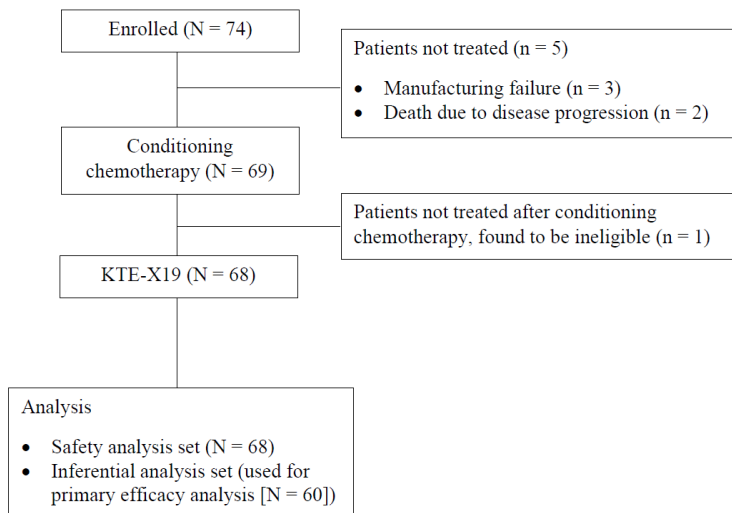
As associações entre os outcomes e as células CAR T e os níveis de citocinas eram avaliados pelo teste de Wilcoxon para duas amostras independentes e com o teste de Kruskal–Wallis test para a comparação de 2 ou mais amostras independentes. Os valores de P values e os intervalos de confiança não foram ajustados para a multiplicidade.

Resultados

Fluxo de doentes

O fluxograma de doentes está apresentado na figura 2.

Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo



Dos 74 doentes inicialmente recrutados 5 não chegaram à linfodepleção e 1 não realizou infusão de células após a linfodepleção.

Tabela 4 – Doentes tratados no estudo

	População FAS N=74
Doentes não tratados com quimioterapia de depleção linfocitária ou células CD3+ autólogas transduzidas com anti-CD19, n (%)	5 (7)
Morte ^a	3 (4)
Retirada de consentimento ^b	1 (1)
Ocorrência de RA ^c	1 (1)
Doentes tratados com terapia <i>bridging</i>, n (%)	28 (38)
Doentes tratados com quimioterapia de depleção linfocitária, n (%)	69 (93)
Doentes não tratados com células CD3+ autólogas transduzidas com anti-CD19 após realização de quimioterapia de depleção linfocitária, n (%)	1 (1)
Outros motivos ^d	1 (1)
Doentes tratados com células CD3+ autólogas transduzidas com anti-CD19, n (%)	68 (92)
Doentes tratados com células CD3+ autólogas transduzidas com anti-CD19 que receberam terapia <i>bridging</i>, n (%)	25 (34)
Doentes tratados com células CD3+ autólogas transduzidas com anti-CD19 que abandonaram o estudo, n (%)[*]	19 (28)
Morte	18 (26)
Retirada de consentimento	1 (1)

a: Falha na manufatura do fármaco em estudo; doente morreu antes de proceder a uma 2ª leucaferese.

b: Falha na manufatura do fármaco em estudo após 2 leucafereses; doente retirou o consentimento posteriormente.

c: Falha na manufatura do fármaco em estudo; ocorrência de RA antes do doente proceder a uma 2ª leucaferese.

d: Doente com antecedentes cardíacos que o tornou inelegível para o tratamento em estudo.

* Denominador consiste nos doentes tratados com células CD3+ autólogas transduzidas com anti-CD19 (n=68).

Características basais dos doentes

As características basais das populações FAS e SAS estão na tabela 5.

Tabela 5 – Características basais da população

Característica	População FAS N=74	População SAS N=68
Idade mediana (mín.; máx.)	65 (38; 79)	65 (38; 79)
≥ 65 anos, n (%)	43 (58)	39 (57)
Sexo masculino, n (%)	62 (84)	57 (84)
Pontuação estado funcional ECOG, n (%)		
0	47 (64)	44 (65)
1	27 (36)	24 (35)
Doença em estadio IV, n (%)	64 (86)	58 (85)

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Envolvimento da medula óssea, n (%)	38 (51)	37 (54)
Envolvimento do baço, n (%)	26 (35)	23 (34)
Doença extranodal, n (%)	43 (58)	38 (56)
Doença bulky (≥ 10 cm), n (%)	10 (14)	7 (10)
Risco MIPI simplificado^b, n (%)		
Risco ligeiro	29 (39)	28 (41)
Risco intermédio	30 (41)	29 (43)
Risco elevado	13 (18)	9 (13)
Desconhecido	2 (3)	2 (3)
Morfologia do LCM, n (%)		
Clássica	40 (54)	40 (59)
Pleomórfica	4 (5)	4 (6)
Blastóide	19 (26)	17 (25)
Outros/Desconhecido	15 (20)	11 (16)
Índice de proliferação Ki-67, % (mín.; máx.)		
≥ 30%, n/n (%)	40/49 (82)	40/49 (82)
≥ 50%, n/n (%)	34/49 (69)	34/49 (69)
Mutação TP53^b, n/n (%)	6/36 (17)	6/36 (17)
Status CD19, n/n (%)		
Positivo	47/51 (92)	47/51 (92)
Negativo	4/51 (8)	4/51 (8)
Número mediano de terapias prévias, (mín.; máx.)	3 (1; 5)	3 (1; 5)
≥ 3 linhas terapêuticas prévias, n (%)	60 (81)	55 (81)
Resposta a terapêutica prévia, n (%)		
Recidiva após TACE	31 (42)	29 (43)
Recidiva à terapêutica farmacológica prévia	14 (19)	12 (18)
Refratário à terapêutica farmacológica prévia	29 (39)	27 (40)
Estado de refratariedade/recidiva aos iBTK, n (%)		
Recidiva durante iBTK	20 (27)	18 (26)
Recidiva após iBTK	5 (7)	5 (7)
Intolerância aos iBTK	3 (4)	3 (4)
Refratariedade aos iBTK	46 (62)	42 (62)

a: Excluindo envolvimento da medula óssea e baço.

b: Avaliado ao diagnóstico.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full analysis set; iBTK: Inibidor da tirosina cinase de Bruton; LCM: Linfoma de células do manto; MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; SAS: Safety analysis set; TACE: Transplante autólogo de células estaminais.

Fonte: Adaptado de Wang et al., 2020 (41)

Verifica-se que as características das populações FAS e SAS são similares, incluindo em subgrupos de pior prognóstico. 56% dos doentes tinha risco intermédio ou alto (MIPI simplificado), todos os doentes tinham recaído ou sido refratários a terapêutica com inibidores BTK, 43% tinha sido submetido a TACE. 23 doentes tiveram avaliação radiológica após a terapêutica com bridging, sendo que a soma dos volumes tumorais de 3275 mm²; a maioria dos 17 doentes que foram avaliados antes e depois da terapêutica com bridging tiveram um aumento da carga tumoral após o bridging.

As terapêuticas de bridging estão na Tabela 6.

Tabela 6 – Terapêuticas de bridging realizadas

Characteristic	N = 68
Any bridging therapy, n (%)	25 (37)
Ibrutinib*	14 (21)
Acalabrutinib†	5 (7)
Dexamethasone	12 (18)
Methylprednisolone	2 (3)
Both BTKi and corticosteroids, n (%)	6 (9)
Ibrutinib + corticosteroid	4 (6)
Acalabrutinib + corticosteroid	2 (3)

Eficácia

Variável primária: Taxa de resposta objetiva

Taxa de resposta objetiva (TRO) na análise primária, população IAS: 56 dos 60 doentes tratados tiveram uma taxa de resposta objetiva avaliada por revisão independente de 93% (95% CI, 84-98), com 67% (40 dos 60 doentes tratados) com resposta completa (95% CI, 53-78).

Dos 42 doentes que inicialmente tiveram uma resposta parcial ou doença estável, 24 doentes (57%) tiveram uma RC após uma mediana de 2,2 meses (1,8 - 8,3 meses); dos 24 doentes, 21 tinham RP e 1 doença estável.

Taxa de resposta objetiva (TRO) na análise primária, população FAS: nos 74 doentes (dos quais 6 não tratados) a TRO foi de 85%, com 59% com resposta completa.

Taxa de resposta objetiva (TRO) na análise atualizada, população IAS:

- A TRO foi de 92% (55 de 60 participantes, 95% CI: 81.6%, 97.2%). Este valor difere do observado na análise primária porque 1 doente que tinha sido considerado com RP verificou-se que não era avaliável na *baseline*.

Tabela 7 – Taxa de Resposta objetiva da população IAS

	Cohort 1 (N = 60)
Number of objective responders (CR + PR), n (%)	55 (92)
95% CI ^a	81.6, 97.2
p-value of exact test for objective response rate $\leq$ 25%	<.0001
CR, n (%)	40 (67)
95% CI ^a	53.3, 78.3
PR, n (%)	15 (25)
95% CI ^a	14.7, 37.9
Stable disease, n (%)	2 (3)
95% CI ^a	0.4, 11.5
Progressive disease, n (%)	2 (3)
95% CI ^a	0.4, 11.5
Not evaluable, n (%)	1 (2)
95% CI ^a	0.0, 8.9
Not done ^b , n (%)	0 (0)
95% CI ^a	0.0, 6.0

Taxa de resposta objetiva (TRO) na análise atualizada, população FAZ:

- A TRO foi de 84% (62 de 74 participantes, 95% CI: 73.4%, 91.3%). Este valor difere do observado na análise primária porque 1 doente que tinha sido considerado com RP verificou-se que não era avaliável na *baseline*.

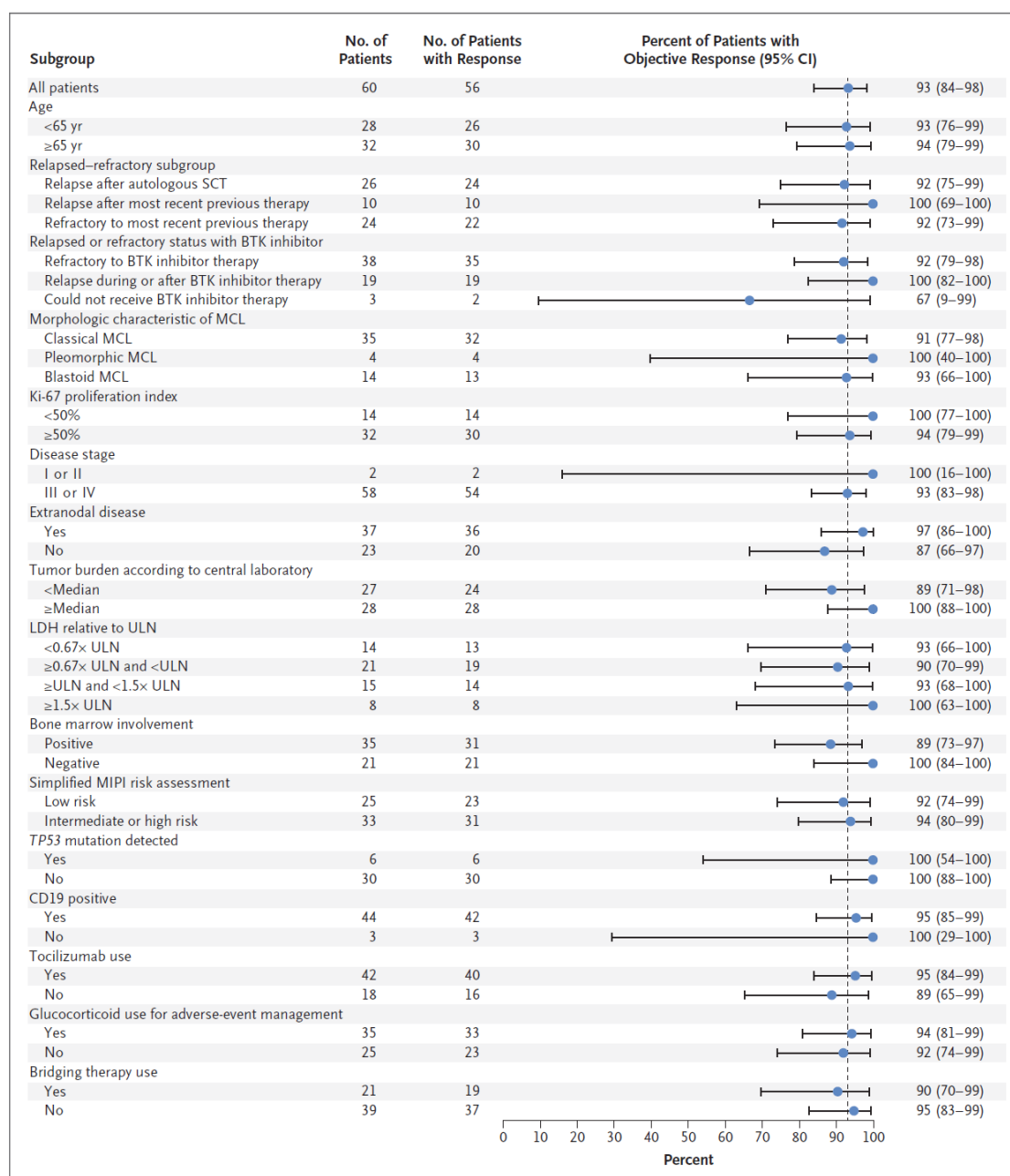
Tabela 8 – Taxa de Resposta objetiva da população FAS Tabela 8

	Cohort 1 (N = 74)
Number of objective responders (CR + PR), n (%)	62 (84)
95% CI ^a	73.4, 91.3
p-value of exact test for objective response rate $\leq$ 25%	<.0001
CR, n (%)	44 (59)
95% CI ^a	47.4, 70.7
PR, n (%)	18 (24)
95% CI ^a	15.1, 35.7
Stable disease, n (%)	3 (4)
95% CI ^a	0.8, 11.4
Progressive disease, n (%)	2 (3)
95% CI ^a	0.3, 9.4
Not evaluable, n (%)	1 (1)
95% CI ^a	0.0, 7.3
Not done ^b , n (%)	6 (8)
95% CI ^a	3.0, 16.8

Verificou-se haver concordância entre a avaliação pelo investigador e a avaliação por comissão independente, e a que a resposta foi consistente entre todos os subgrupos.

- A TRO mostrou um padrão similar entre os diversos subgrupos. A mediana de tempo para uma resposta foi 1 mês (0,8-3,1), e a mediana do tempo para a resposta completa foi de 3 meses (0,9-9,3).

Figura 3 – Análise de subgrupos do estudo



Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Entre os 42 doentes que tiveram inicialmente uma resposta parcial ou doença estável, 24 (57%), (21 com resposta parcial inicial e 3 com doença estável) vieram a ter resposta completa. 2 doentes com progressão de doença após resposta objetiva, receberam uma segunda infusão do KTE-X19 cerca de 1 ano e 1.3 anos após a infusão inicial.

Duração da resposta

57 % dos doentes na análise primária e 78% dos que tiveram uma resposta completa estavam em remissão na data de cutoff. Os primeiros 28 doentes tratados tiveram uma mediana de follow-up de 27.0 meses (25.3-32.3), com 43% em remissão completa sem terapêutica adicional.

Sobrevivência livre de progressão (SLP):

Mediana da SLP (avaliação da IRRC) na análise primária, população IAS: não atingida (IC 95%: 9,2 a NE), com uma taxa de 56.9% (39.8, 70.8) aos 24 meses.

Mediana da SLP (avaliação da IRRC) na análise primária, população FAS: não atingida (IC 95%: 9,9 a NE) com uma taxa de 51.9% (36.4, 65.3) aos 24 meses.

Mediana da SLP (avaliação da IRRC) na análise atualizada, população IAS: não atingida (IC 95%: 9,6 a NE) com uma taxa de 50.5% (33.6, 65.2) aos 33 meses.

Mediana da SLP (avaliação da IRRC) na análise atualizada, população FAS: 16.2 meses (IC 95%: 9.9 a NE) com uma taxa de 43.0% (26.7, 58.3) aos 36 meses.

A figura 4 mostra as curvas de KM para a análise atualizada, na população IAS e a figura 5 na população FAS.

Figura 4 – SLP da população IAS

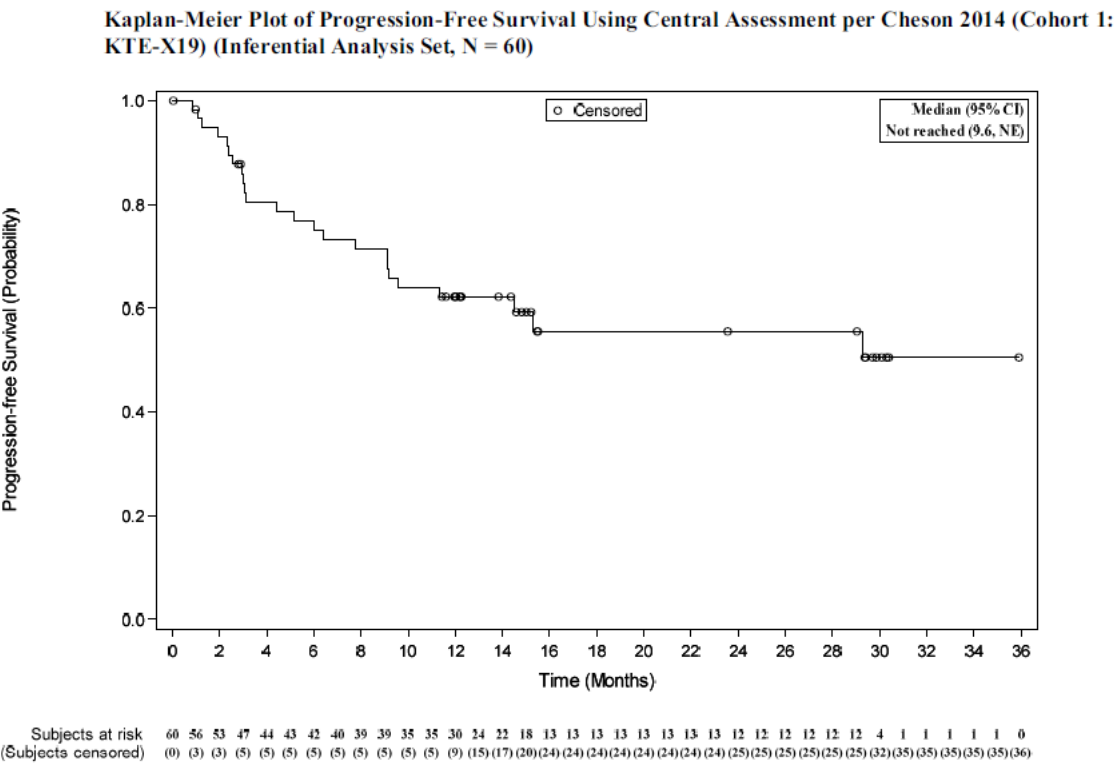
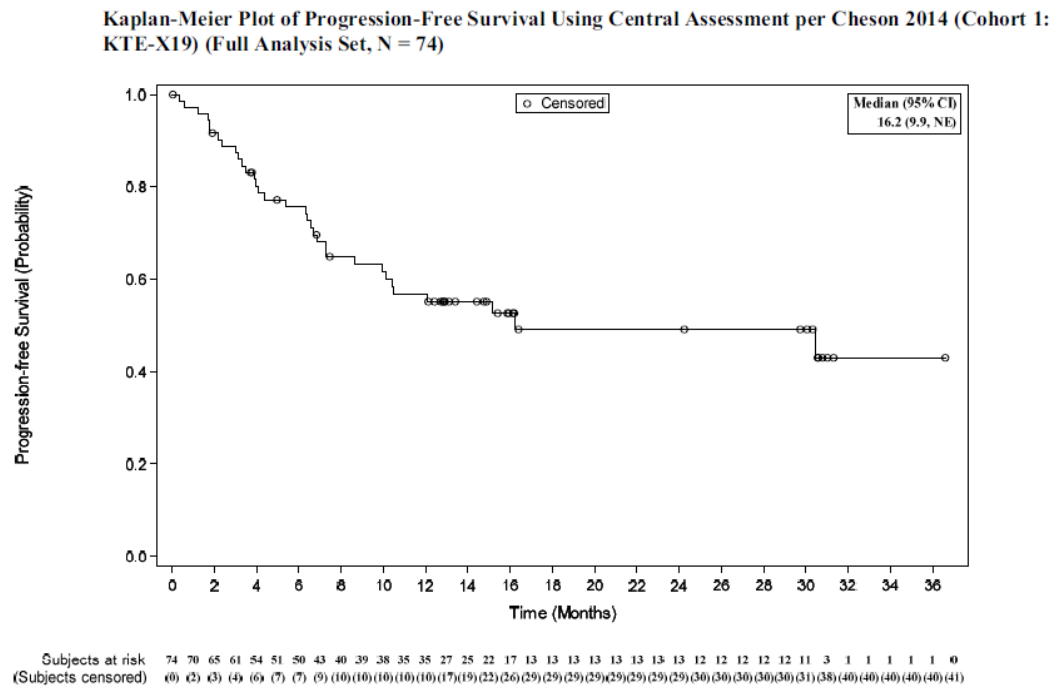


Figura 5 – SLP da População FAS



Sobrevivência global (SG)

Mediana da SG na análise primária, população IAS: não atingida (IC 95%: 24,0 a NE), com uma taxa de 83.2% (71.0, 90.6) aos 12 meses e uma taxa de 66.0% (48.2, 78.9) aos 24 meses.

Mediana da SG na análise primária, população FAS: não atingida (IC 95%: 21,1 a NE), com uma taxa de 77.1% (65.3, 85.3) aos 12 meses e uma taxa de 64.3% (48.3, 76.4) aos 24 meses.

Mediana da SG na análise atualizada, população IAS: não atingida (IC 95%: NE a NE) com uma taxa de 83.3% (71.2, 90.7) aos 12 meses e uma taxa de 68.8% (52.7, 80.3) aos 24 meses.

Mediana da SG na análise atualizada, população FAS: não atingida (IC 95%: 26,4 a NE) com uma taxa de 76.6% (65.1, 84.8) aos 12 meses e uma taxa de 66.5% (52.8, 77.1) aos 24 meses, e uma taxa de 63.2% (48.5, 74.8) aos 36 meses.

A figura 6 mostra as curvas de KM para a análise atualizada, na população IAS e a figura 7 na população FAZ.

Figura 6 – Sobrevida Global da População IAS

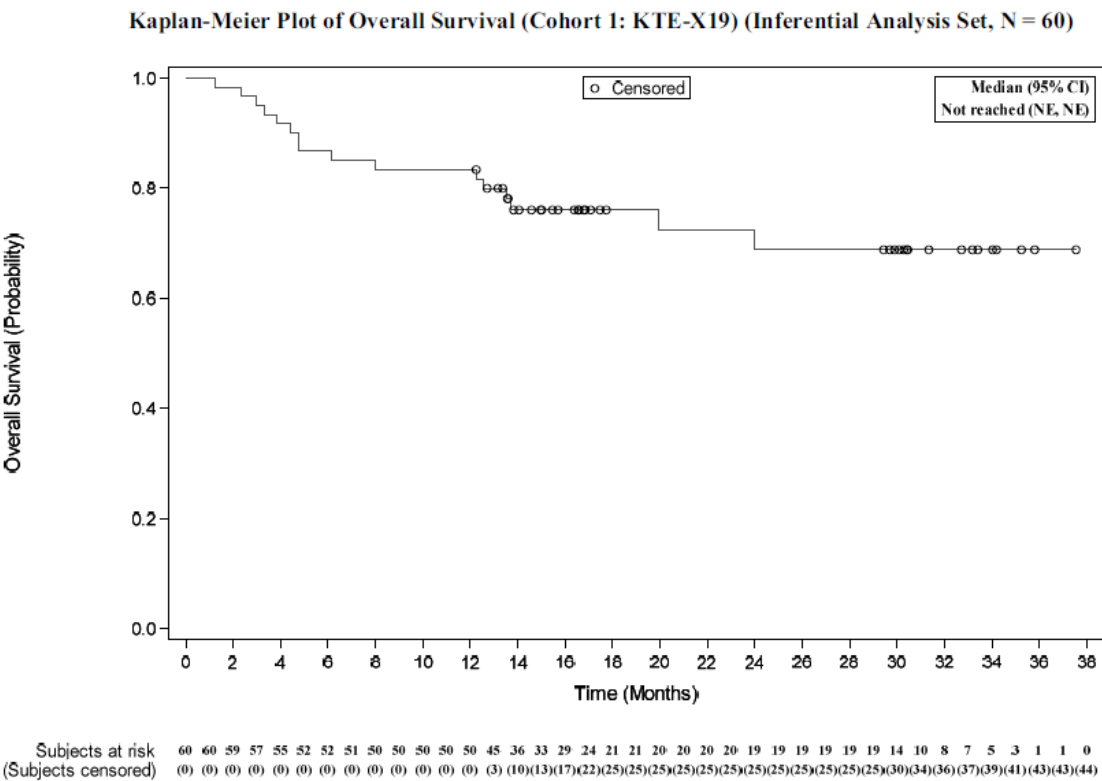
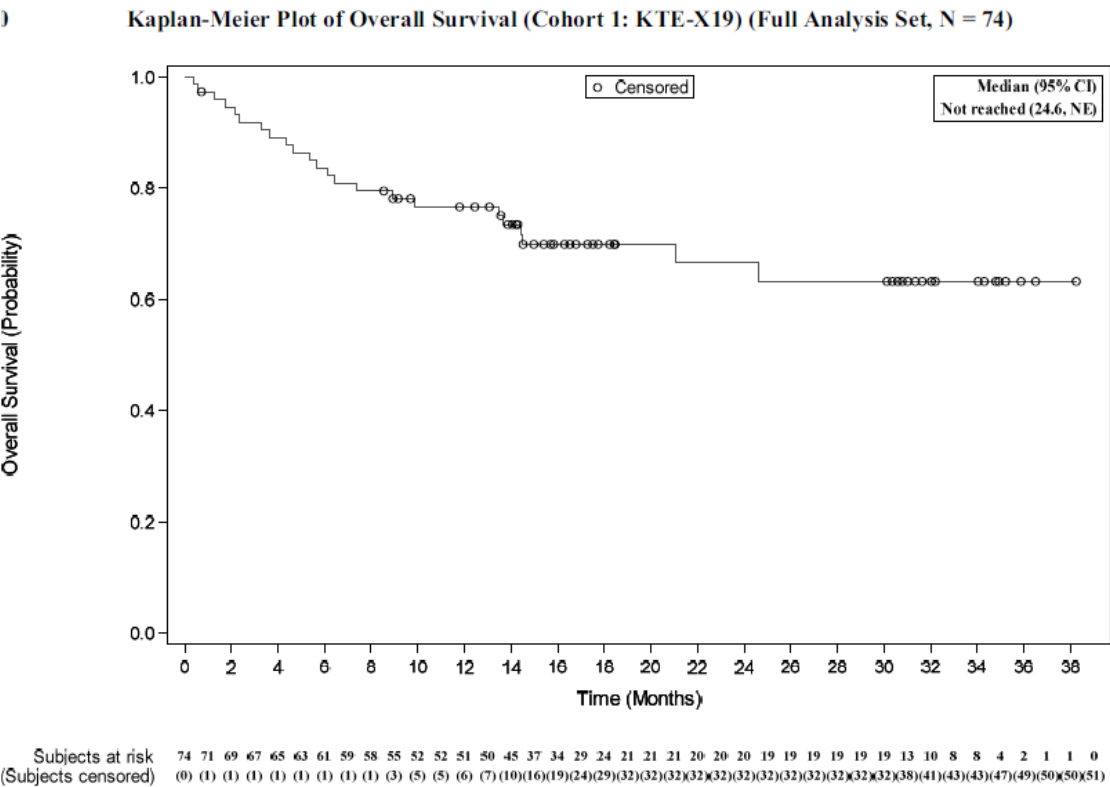


Figura 7 – Sobrevida Global na População FAZ



Nota-se que em termos de eventos, que ocorrem na sua maioria no 1^a ano. Após esse período parece haver um menor número de eventos.

Doença residual mínima

Foi verificada em 29 de 74 doentes (39%); 24 de 29 doentes (83% [19 doentes com resposta completa e 5 com resposta parcial) não tiveram doença residual detetável (i.e., <1 em 100,000 células) na semana 4, e 15 de 19 doentes (79%) com resultados avaliáveis tiveram resultados negativos no mês 6.

Qualidade de vida

O EQ-5D apresenta 5 domínios. A proporção de doentes que não reportaram problemas de saúde no *screening* variou entre 66% a 95%, sendo de 82% nas atividades habituais, 85% na mobilidade, 95% no autocuidado. A proporção de doentes que não reportaram problemas de saúde no mês 1 após o tratamento variou entre 43% a 67%; no mês 3 observou-se um aumento percentual ≥ 16 pontos sugerindo melhoria na qualidade de vida. A proporção de doentes que reportaram de problemas de

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

saúde mais acentuados (pelo menos 1 nível) na mobilidade, autocuidado e cuidados diários/usuais variou entre 31% a 49% no mês 1, 17% a 24% no mês 3 e 8% a 20% no mês 6.

Para a VAS os valores (score mediano) foram de 85.0 (45 - 100) no *screening* e 78.0 (38 - 100) no mês 1, com scores medianos de 83.0 (40 - 100) no mês 3 e 90.0 (20 - 100) no mês 6. A proporção de doentes com uma descida de ≥ 10 pontos na VAS relativamente ao *screening* foi de 50% no mês 1, 29% no mês 3, e 12% no mês 6.

Assim, em geral, os scores do EQ-5D diminuíram até à semana 4; aos 3 meses verificaram-se melhorias nos scores, sendo que aos 6 meses os valores aproximaram-se dos da *baseline*.

Segurança

Na tabela 9 reportam-se os principais programas de segurança do estudo.

Tabela 9 – Principais eventos adversos do estudo.

Event	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any adverse event	68 (100)	0	1 (1)	11 (16)	54 (79)	2 (3)
Pyrexia	64 (94)	14 (21)	41 (60)	9 (13)	0	0
Neutropenia	59 (87)	0	1 (1)	11 (16)	47 (69)	0
Thrombocytopenia	50 (74)	9 (13)	6 (9)	11 (16)	24 (35)	0
Anemia	46 (68)	0	12 (18)	34 (50)	0	0
Hypotension	35 (51)	4 (6)	16 (24)	13 (19)	2 (3)	0
Chills	28 (41)	17 (25)	11 (16)	0	0	0
Hypoxemia	26 (38)	2 (3)	10 (15)	8 (12)	6 (9)	0
Cough	25 (37)	14 (21)	11 (16)	0	0	0
Hypophosphatemia	25 (37)	2 (3)	8 (12)	15 (22)	0	0
Fatigue	24 (35)	10 (15)	13 (19)	1 (1)	0	0
Headache	24 (35)	15 (22)	8 (12)	1 (1)	0	0
Tremor	24 (35)	19 (28)	5 (7)	0	0	0
Hypoalbuminemia	23 (34)	5 (7)	17 (25)	1 (1)	0	0
Hyponatremia	22 (32)	15 (22)	0	7 (10)	0	0
Nausea	22 (32)	11 (16)	10 (15)	1 (1)	0	0
Alanine aminotransferase increased	21 (31)	13 (19)	2 (3)	5 (7)	1 (1)	0
Encephalopathy	21 (31)	5 (7)	3 (4)	7 (10)	6 (9)	0
Hypokalemia	21 (31)	12 (18)	4 (6)	3 (4)	2 (3)	0
Tachycardia	21 (31)	14 (21)	7 (10)	0	0	0

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Todos os 68 doentes tratados tiveram pelo menos um evento adverso de qualquer grau. 99% dos doentes tiveram eventos grau ≥ 3 , sendo o mais comum as citopenias (em 94% dos doentes) e infeções (32%). Nas citopenias foram incluídas a neutropenia (85%), trombocitopenia (51%), e anemia (50%). Em 26% dos doentes ocorreram citopenias de grau ≥ 3 mais de 90 dias após a administração do ME em 26%, 16% e 12%, respetivamente neutropenia, trombocitopenia e anemia.

79% dos doentes tiveram eventos adversos de grau 4, sendo mais frequentes a neutropenia (69%), a trombocitopenia (34%), a hipoxemia (9%) e a encefalopatia (9%).

A síndrome de libertação de citocinas ocorreu em 91% dos doentes, sendo que em 15% foram de grau ≥ 3 . A mediana do tempo para o início da SLC foi de 2 dias, mas no caso de SLC grau ≥ 3 foi de 4 dias. O tratamento do SLC foi efetuado com tocilizumab (59%), corticoides (22%) e vasopressores (16%). Não houve mortes por SLC.

63% dos doentes tiveram eventos neurológicos; 31% tiveram eventos de ≥ 3 . A mediana do tempo para o aparecimento foi de 7 dias. O tratamento passou essencialmente por tocilizumab (26%) e corticoides (38%). Um doente teve edema cerebral grau ≥ 4 que obrigou a terapêutica agressiva incluindo a ventriculostomia. A mediana do tempo para o aparecimento das reações neurológicas foi 7 dias, a mediana da duração destes eventos foi de 12 dias, com recuperação completa em 37 de 43 doentes (86%). 4 doentes não recuperaram (tremor grau 1 em 3 doentes; diminuição da concentração de grau 2 (1 doente); disestesia (1 doente).

A tabela 10 mostra os eventos adversos graves, que ocorreram em 63% dos doentes.

Tabela 10 – Eventos adversos graves do estudo

N = 68						
Serious adverse event, n (%)	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any	46 (68)	2 (3)	7 (10)	20 (29)	13 (19)	2 (3)
Encephalopathy	15 (22)	2 (3)	1 (1)	6 (9)	6 (9)	0
Pyrexia	15 (22)	7 (10)	5 (7)	3 (4)	0	0
Hypotension	11 (16)	0	3 (4)	6 (9)	2 (3)	0
Hypoxia	8 (12)	0	0	4 (6)	4 (6)	0
Acute kidney injury	5 (7)	0	0	1 (1)	4 (6)	0
Confusional state	5 (7)	0	0	5 (7)	0	0
Pneumonia	5 (7)	0	0	5 (7)	0	0
Anemia	4 (6)	0	0	4 (6)	0	0
Respiratory failure	4 (6)	0	0	0	4 (6)	0
Sepsis	4 (6)	0	0	1 (1)	3 (4)	0
Aphasia	3 (4)	0	0	3 (4)	0	0
Pleural effusion	3 (4)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
Tachycardia	3 (4)	0	3 (4)	0	0	0

Níveis de CAR T cells

Os níveis de anti-CD19 CAR T-cell atingiam um valor máximo aos 15 dias após a infusão do KTE-X19, sendo detetáveis aos 24 meses em 6 de 10 doentes (60%) avaliáveis. Os 4 doentes não respondedores apresentavam valores de CAR T cells mais baixo, e tinham células B detetáveis na baseline.

Comparação indireta

A empresa submeteu “Update Meta-Analysis and Indirect Comparison of Interventions for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors”.

Para esta meta-análise foi efetuada uma revisão sistemática de junho 2018 e atualizada em outubro de 2018, e outra de fevereiro de 2019 atualizada em janeiro de 2020, que levaram à identificação de 13 estudos em contexto de R/R MCL post-BTKi. Destes, 8 estudos foram considerados elegíveis para a meta-análise para obter diferenças absolutas entre os regimes standard.

Os objetivos da meta-análise procuraram verificar dados de eficácia absoluta (em termos de efeitos absolutos de tratamento) de: SG, SLP e TRO (incluindo RC e RP) das intervenções standard habitualmente utilizadas na prática clínica (SOC) e os dados de eficácia relativa (em termos de efeitos relativos de tratamento) de: SG, SLP e TRO (incluindo RC e RP) do SOC vs dados do estudo ZUMA-2.

A metodologia da revisão sistemática foi adequada para a avaliação atual.

Foi de seguida elaborada a meta-análise dos estudos encontrados na revisão sistemática da literatura.

Resultados – SG do tratamento SOC da Meta-análise

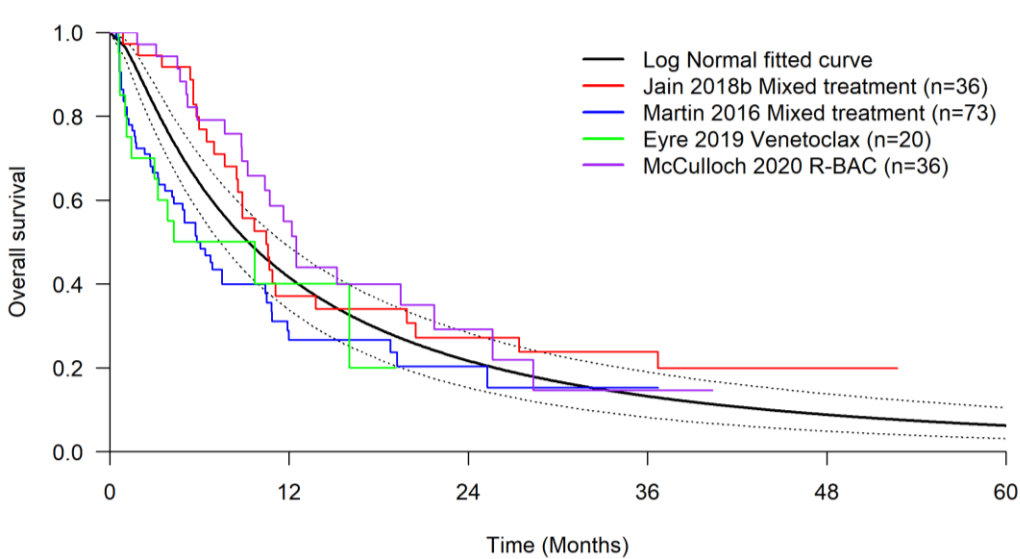
Os resultados da meta-análise encontram-se abaixo, no quadro (medianas e médias de SG dos diversos estudos), figura (mediana de SG e curvas de sobrevivência) e quadro (estimativas de sobrevivência ao longo do tempo).

Tabela 11 – SG do tratamento SOC da Meta-análise efetuada

Overall survival scenarios	Median OS, months (95% CI)	Mean OS, months (95% CI) ^a
All studies reporting OS KM curves (n=4 studies)	9.3 (7.4, 11.6)	15.42 (12.15, 18.93)
Studies with mixed treatments (n=2 studies)	8.8 (6.7, 11.6)	15.38 (11.58, 19.50)
Studies with mixed treatments or venetoclax (n=3 studies)	8.0 (6.0, 10.5)	14.71 (11.03, 18.70)
Studies with mixed treatments or R-BAC (n=3 studies)	10.3 (8.3, 12.7)	16.08 (12.77, 19.63)
Studies with survival time t=0 from start of subsequent treatment (n=3 studies)	8.1 (6.1, 10.6)	14.03 (10.37, 18.10)
Studies with survival time t=0 from start of subsequent treatment, excluding venetoclax (n=2 studies)	9.0 (7.0, 11.5)	14.48 (10.80, 18.58)

A mediana estimada da SG dos vários tratamentos considerados SOC é globalmente de 9.3 meses (95% CI: 7.4, 11.6).

Figura 8 – SG da terapêutica SOC na Meta-análise realizada



A tabela 12 mostra a SG a cada 6 meses.

Tabela 12 – Sobrevida Global

Time-points (months)	Overall survival (95% confidence interval)
6	0.64 (0.57, 0.71)
12	0.42 (0.34, 0.49)
18	0.29 (0.22, 0.36)
24	0.22 (0.15, 0.28)
30	0.17 (0.11, 0.23)
36	0.13 (0.08, 0.19)
42	0.11 (0.06, 0.16)
48	0.09 (0.05, 0.14)
54	0.07 (0.04, 0.12)
60	0.06 (0.03, 0.10)

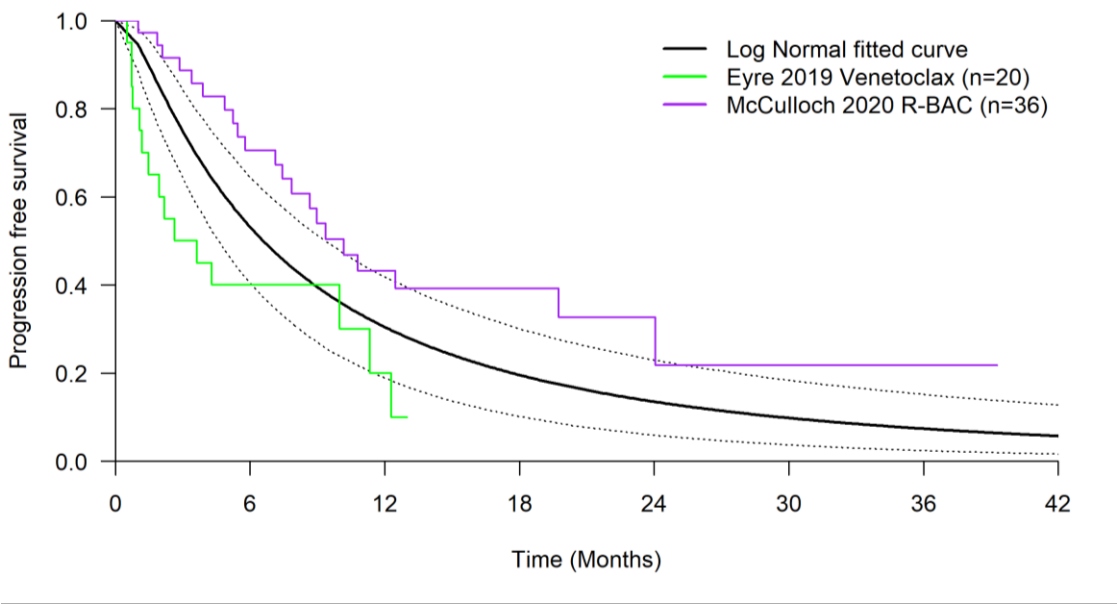
Resultados – SLP do tratamento SOC na Meta-análise

Os resultados da meta-análise encontram-se abaixo, na tabela 13 (medianas e médias de SLP dos diversos estudos), na figura 9 (mediana de SLP e curva Kaplan Meier) e quadro (estimativas de SLP ao longo do tempo).

Tabela 13 – PFS na Meta-análise

Progression-free survival scenario	Median PFS, months (95% CI)	Mean PFS, months (95% CI) ^a
All studies reporting PFS KM curves (n=2 studies)	6.6 (4.6, 9.3)	11.29 (7.28, 16.32)

Figura 9 – PFS na Meta-análise



A mediana estimada da SLP dos vários tratamentos considerados SOC é globalmente de 6.6 meses (95% CI: 4.6, 9.3).

Tabela 14 – SLP em diferentes time points

Time-points (months)	Progression-free survival (95% confidence interval)
6	0.53 (0.40, 0.64)
12	0.30 (0.19, 0.42)
18	0.20 (0.10, 0.30)
24	0.14 (0.06, 0.23)
30	0.10 (0.04, 0.18)
36	0.07 (0.02, 0.15)
42	0.06 (0.02, 0.13)

Resultados –TRO do tratamento SOC na Meta análise

Os resultados da meta-análise encontram-se abaixo, no quadro (taxas de resposta, quer no modelo de efeitos fixo, quer no modelo de efeitos random), incluindo os estudos que reportam dados de SG (Tabela 15).

Tabela 15 – TRO do tratamento SOC da Meta Análise

Scenario	Model	Pooled ORR, % (95% CI)	Pooled CR, % (95% CI)	Pooled PR, % (95% CI)
Analyses using studies that reported ORR				
All studies reporting ORR (n=8 studies)	FE	38 (33, 43)	21 (17, 27) ^a	19 (14, 24) ^a
	RE	42 (27, 59)	21 (11, 38) ^a	19 (13, 38) ^a
	--	$I^2 = 84.4\%$	$I^2 = 80.8\%$	$I^2 = 49.0\%$
• Studies with mixed treatments (n=5 studies)	FE	28 (23, 34)	13 (8, 19) ^b	14 (10, 21) ^b
	RE	28 (23, 34)	13 (7, 21) ^b	14 (10, 21) ^b
	--	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 41.2\%$	$I^2 = 0\%$
Analyses using studies that reported both OS KM curve and ORR				
All studies reporting OS KM curves (n=4 studies)	FE	42 (35, 49)	24 (18, 31)	18 (13, 25)
	RE	48 (23, 73)	23 (9, 48)	18 (11, 29)
	--	$I^2 = 88.7\%$	$I^2 = 86.1\%$	$I^2 = 50.8\%$
• Studies with mixed treatments (n=2 studies)	FE	26 (18, 35)	12 (7, 19)	14 (8, 22)
	RE	26 (18, 35)	12 (5, 27)	13 (6, 26)
	--	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 60.4\%$	$I^2 = 25.4\%$
• Studies with mixed treatments or venetoclax (n=3 studies)	FE	30 (23, 39)	13 (8, 20)	17 (12, 25)
	RE	33 (21, 47)	14 (7, 25)	17 (8, 33)
	--	$I^2 = 53.9\%$	$I^2 = 48.8\%$	$I^2 = 64.5\%$
• Studies with mixed treatments or R-BAC (n=3 studies)	FE	40 (32, 48)	24 (18, 32)	16 (11, 23)
	RE	45 (17, 78)	24 (7, 58)	16 (10, 24)
	--	$I^2 = 91.9\%$	$I^2 = 90.4\%$	$I^2 = 14.3\%$
• Studies with survival time t=0 from start of subsequent treatment (n=3 studies)	FE	46 (37, 54)	24 (17, 32)	22 (15, 30)
	RE	55 (25, 82)	23 (6, 58)	22 (15, 30)
	--	$I^2 = 89.0\%$	$I^2 = 88.7\%$	$I^2 = 0\%$
• Studies with survival time t=0 from start of subsequent treatment, excluding venetoclax (n=2 studies)	FE	44 (35, 53)	25 (18, 34)	19 (13, 28)
	RE	56 (15, 90)	25 (4, 75)	19 (13, 28)
	--	$I^2 = 93.0\%$	$I^2 = 93.3\%$	$I^2 = 0\%$

MAIC – Comparação da terapêutica SOC com o estudo ZUMA

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Foi efetuada uma MAIC não ajustada e ajustada, comparando os valores globais do SOC (“pooled SOC”) vs os dados do estudo ZUMA-2 (com resultados na população ITT, inferencial e de segurança). Os dados de SG e de SLP foram considerados até aos 39 meses (que é a SG mais longa para o ZUMA-2).

A sobrevivência média foi definida como função de sobrevivência AUC desde os 0 aos 39 meses.

Tabela 16 – Resultados da comparação da SG através de MAIC do SOC com o Tecartus

SOC pooled scenarios	KTE-X19 (weighted)		SOC (pooled)	KTE-X19 vs SOC
	ESS	Mean OS ^a , months (95 % CI)	Mean OS ^a , months (95 % CI)	OS HR ^b (95% CI)
All studies reporting OS KM curves (n=4 studies)	36.2	29.0 (24.7,32.1) <i>Gompertz</i>	14.1 (11.7,16.4) <i>Log-normal</i>	0.18 (0.09,0.38)
Studies with mixed treatments only (n=2 studies)	40.8	28.5 (24.2,31.7) <i>Gompertz</i>	13.9 (11.2,16.5) <i>Log-normal</i>	0.19 (0.10,0.39)
Studies with mixed treatments or venetoclax (n=3 studies)	38.6	28.8 (24.6,31.9) <i>Gompertz</i>	13.3 (10.6,15.8) <i>Log-normal</i>	0.18 (0.09,0.36)
Studies with mixed treatments or R-BAC (n=3 studies)	38.5	28.7 (24.5,31.9) <i>Gompertz</i>	14.8 (12.4,17.1) <i>Log-normal</i>	0.20 (0.10,0.40)
Studies with survival time t=0 from start of subsequent treatment (n=3 studies)	18.9	30.2 (26.0,33.1) <i>Gompertz</i>	12.9 (10.3,15.6) <i>Log-normal</i>	0.15 (0.07,0.31)
Studies with survival time t=0 from start of subsequent treatment, excluding venetoclax (n=2 studies)	27.7	30.7 (26.4,33.5) <i>Log-normal</i>	13.5 (10.9,16.1) <i>Log-normal</i>	0.19 (0.12,0.33)

Note: t=0 represents start of OS measurement. The best fitting model is listed below the survival estimates. **Abbreviations:** CI, confidence interval; ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; KM, Kaplan-Meier curve; OS, overall survival; R-BAC, rituximab, bendamustine, cytarabine; SOC, standard of care

^aMean OS is defined as the area under the curve of the survival function from 0 to 39 months. ^bAverage HRs are based on hazard functions from 0 to 39 months

Table: Summary of matching-adjusted pairwise indirect comparisons of KTE-X19 and standard of care regarding overall survival (ZUMA-2 ITT set)

A tabela 17 mostra os dados da SLP na MAIC.

Tabela 17 – Resultados da comparação da SLP através de MAIC do SOC com o Tecartus

SOC pooled scenario	KTE-X19 (weighted)		SOC (pooled)	KTE-X19 vs SOC
	ESS	Mean PFS ^a , months (95 % CI)	Mean PFS ^a , months (95 % CI)	PFS HR ^b (95% CI)
All studies reporting progression-free survival Kaplan-Meier curves (n=2 studies)	16.3	19.4 (15.9,22.8) <i>Log-logistic</i>	10.8 (7.6,14.2) <i>Log-normal</i>	0.50 (0.31,0.76)

Notes: The best fitting model is listed below the survival estimates. **Abbreviations:** CI, confidence interval; ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; PFS, progression-free survival; SOC, standard of care

^aMean survival is defined as the area under the curve of the survival function from 0 to 39 months. ^bAverage HRs are based on hazard functions from 0 to 39 months

A tabela 18 mostra os resultados da taxa de resposta da MAIC.

Tabela 18 – Resultados da comparação da TR através de MAIC do SOC com o Tecartus

SOC pooled scenarios	KTE-X19 (weighted), %			SOC (pooled); % (95% CI)			KTE-X19 vs SOC; odds ratio (95% CI)		
	ORR	CR	PR	ORR	CR	PR	ORR	CR	PR
Analyses using studies that reported ORR									
All studies reporting ORR (n=8 studies)	85.3 ESS=29.5	61.3 ESS=39.8	24.9 ESS=39.8	42.3 (27.4, 58.7)	21.1 (10.6, 37.8) ^a	19.4 (12.8, 28.3) ^a	7.91 (2.35, 26.62)	5.91 (2.09, 16.66)	1.37 (0.57, 3.29)
Studies with mixed treatments (n=5 studies)	86.1 ESS=31	58.1 ESS=40.8	27.3 ESS=40.8	28.0 (22.6, 34.0)	12.8 (7.4, 21.2) ^b	14.4 (9.8, 20.5) ^b	15.91 (5.53, 45.74)	9.49 (3.98, 22.64)	2.23 (0.99, 5.04)
Analyses using studies that report both OS KM curve and ORR									
All studies reporting OS KM curves (n=4 studies)	84.9 ESS=36.2	63.7 ESS=36.2	21.1 ESS=36.2	47.6 (23.3, 73.1)	23.0 (8.7, 48.1)	18.1 (10.7, 28.9)	6.19 (1.49, 25.70)	5.90 (1.57, 22.13)	1.21 (0.44, 3.31)
Studies with mixed treatments (n=2 studies)	83.8 ESS=40.8	61 ESS=40.8	22.8 ESS=40.8	25.7 (18.4, 34.7)	12.4 (5.2, 26.7)	12.6 (5.6, 25.8)	14.93 (5.85, 38.08)	11.09 (3.55, 34.66)	2.05 (0.65, 6.44)
Studies with mixed treatments or venetoclax (n=3 studies)	84.9 ESS=38.6	61.4 ESS=38.6	23.5 ESS=38.6	32.5 (20.6, 47.2)	14.0 (7.1, 25.5)	16.7 (7.6, 32.8)	11.67 (3.98, 34.22)	9.82 (3.65, 26.40)	1.53 (0.48, 4.90)
Studies with mixed treatments or R-BAC (n=3 studies)	84.1 ESS=38.5	63.9 ESS=38.5	20.1 ESS=38.5	45.4 (16.6, 77.6)	24.2 (6.9, 57.8)	15.6 (9.6, 24.3)	6.34 (1.20, 33.61)	5.56 (1.12, 27.59)	1.36 (0.52, 3.58)

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Studies with survival time t=0 from start of subsequent treatment (n=3 studies)	88.8 ESS=18.9	65.5 ESS=18.9	23.3 ESS=18.9	55.1 (24.8, 82.0)	23.2 (6.2, 57.9)	21.7 (15.4, 29.6)	6.48 (0.93, 45.20)	6.27 (1.05, 37.43)	1.10 (0.35, 3.45)
Studies with survival time t=0 from start of subsequent treatment, excluding venetoclax (n=2 studies)	89.1 ESS=27.7	75.2 ESS=27.7	13.8 ESS=27.7	55.5 (15.2, 89.7)	25.3 (3.7, 75.0)	19.3 (12.9, 27.8)	6.53 (0.67, 63.68)	8.99 (0.86, 94.15)	0.67 (0.21, 2.19)

Table: Matching-adjusted pairwise indirect comparison of weighted KTE-X19 (ZUMA-2 ITT set) and pooled standard of care (random effects model) regarding response rate

Note: t=0 represents start of OS measurement. **Abbreviations:** CI, confidence interval; CR, complete response; N, study sample size; ITT, intention-to-treat; KM, Kaplan-Meier; R-BAC, rituximab, bendamustine, cytarabine; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PR, partial response; SOC, standard of care

^aN=6 studies. ^bN=3 studies

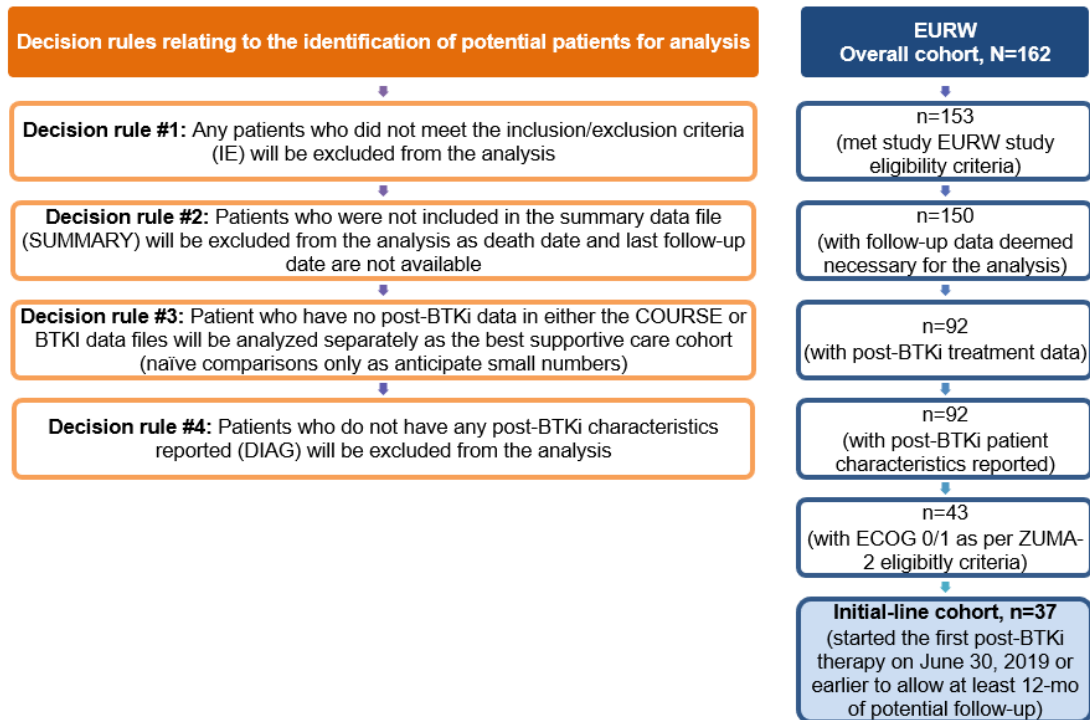
Matching-adjusted pairwise indirect comparison of weighted KTE-X19 (ZUMA-2 inferential set) and pooled standard of care (random effects model) regarding response rate: KTE-X19 vs SOC; odds ratio (95% CI) (ORR; CR; PR): ORR 35.59 (4.15, 305.26); CR: 8.30 (2.78, 24.74); PR: 1.31 (0.52, 3.31)

MAIC – Comparação do Tecartus com a terapêutica SOC de um estudo observacional

O EURW, foi um estudo retrospectivo através de revisão de processos de doentes de múltiplos centros europeus, para estimar a SG de doentes com R/R MCL que receberam tratamento ativo após falhar ou ser intolerante a terapêutica com inibidor da BTK. Pode considerar-se que estes dados representam um registo histórico de sobrevivência em doentes que recebem terapêutica SOC.

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Foi efetuado um estudo comparativo com doentes que obedecessem aos critérios de recrutamento do estudo ZUMA2. Partindo da pesquisa de doentes com Linfomas do Manto que tinham sido tratados inicialmente com quimioimunoterapia e posteriormente com inibidor da BTK, com tratamento subsequente, chegou-se à seguinte árvore:



Partindo de um número inicial de 162 doentes, por sucessivas restrições que permitissem a análise e estado ECOG 0 e 1 chegou-se a um número final de 37 doentes.

Quando comparadas as características destes doentes com os analisados no ZUMA2 temos o seguinte quadro:

Baseline characteristics		EURW, initial-line cohort; N=37	ZUMA-2, ITT N=74	ZUMA-2, Inferential N=60	ZUMA-2, Safety N=68
Index date (start of OS measurement)		At initiation of first post-BTKi therapy	At time of leukapheresis	At start of KTE-X19 infusion	At start of KTE-X19 infusion
Four key characteristics to balance in the propensity score model (refer to Section 3.3.1 for covariates selection)					
Prior autologous SCT	Yes, n (%)	12 (32.4)	31 (41.9)	26 (43.3)	29 (42.6)
Number of prior therapies	1 prior, n (%)	2 (5.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.5)
	2 prior, n (%)	14 (37.8)	13 (17.6)	12 (20.0)	12 (17.6)
	3 prior, n (%)	9 (24.3)	34 (45.9)	28 (46.7)	30 (44.1)
	4 prior, n (%)	4 (10.8)	15 (20.3)	12 (20.0)	14 (20.6)
	5 prior, n (%)	7 (18.9)	11 (14.9)	8 (13.3)	11 (16.2)
	6 prior, n (%)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of prior BTKi therapy	Mean (SD), mo.	12.91 (12.38)	11.12 (10.98)	11.63 (11.33)	11.38 (11.21)
Response to prior BTKi therapy	ORR, n (%)	13/35 (37.1)	28 (37.8)	22 (36.7)	26 (38.2)
Additional characteristics considered for the propensity score models					
Age	Mean (SD)	65.59 (10.9)	63.68 (7.95)	62.62 (8.12)	63.18 (7.90)
Sex	Male, n (%)	28 (75.7)	62 (83.8)	51 (85.0)	57 (83.8)
Disease staging	I, n (%)	5/29 (17.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II, n (%)	2/29 (6.9)	2 (2.7)	2 (3.3)	2 (2.9)
	III, n (%)	7/29 (24.1)	8 (10.8)	8 (13.3)	8 (11.8)
	IV, n (%)	15/29 (51.7)	64 (86.5)	50 (83.3)	58 (85.3)
ECOG performance score	0, n (%)	11 (29.7)	47 (63.5)	39 (65.0)	44 (64.7)
	1, n (%)	26 (70.3)	27 (36.5)	21 (35.0)	24 (35.3)
Splenic involvement	Yes, n (%)	11/29 (37.9)	26 (35.1)	22 (36.7)	23 (33.8)
Extranodal disease	Yes, n (%)	8/29 (27.6)	43 (58.1)	37 (61.7)	38 (55.9)
Bone marrow involvement	Positive, n (%)	12/29 (41.4)	42/73 (57.5)	35/59 (58.3)	37/67 (55.2)
Other reported characteristics not considered for the propensity score models					
Type of prior BTKi therapy	Any BTKi, n (%)	37 (100)	74 (100)	60 (100)	68 (100)
	Ibrutinib, n (%)	34 (91.9)	62 (83.8)	51 (85.0)	58 (85.3)
Presence of B symptoms	Yes, n (%)	3/29 (10.3)	6 (8.1)	3 (10.3)	5 (7.4)
Bulky disease	Yes, n (%)	2/29 (6.9)	10 (13.5)	5 (8.3)	7 (10.3)

Note: Baseline characteristic data that were not collected within the 6-month window of initiating post-BTKi therapy (i.e. index treatment) were considered missing, except for disease staging, MIPI, and blastoid morphology which were given a 12-month window. MIPI, Ki67, blastoid morphology, white blood cell counts, t(11:14), and cyclin D1 overexpression were not included in this table due to high missing rates (≥50%) in the EURW study. **Abbreviations:** BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intention-to-treat; MIPI, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; mo., months; ORR, objective response rate; OS, overall survival; SCT, stem cell transplantation; SD, standard deviation

Registam-se, como diferenças, o maior número no ZUMA de doentes com 3 linhas prévias e com 2 linhas prévias no EURW. Há também um maior número de doentes com doença extra-ganglionar no ZUMA2. Foram utilizados 3 métodos para equilibrar a série com os resultados do ZUMA2: IPW (*Inverse Probability Weighting*), MVR (*MultiVariate Regression*) e DR (*Double Robust*) sendo calculado o risco de morte comparativo:

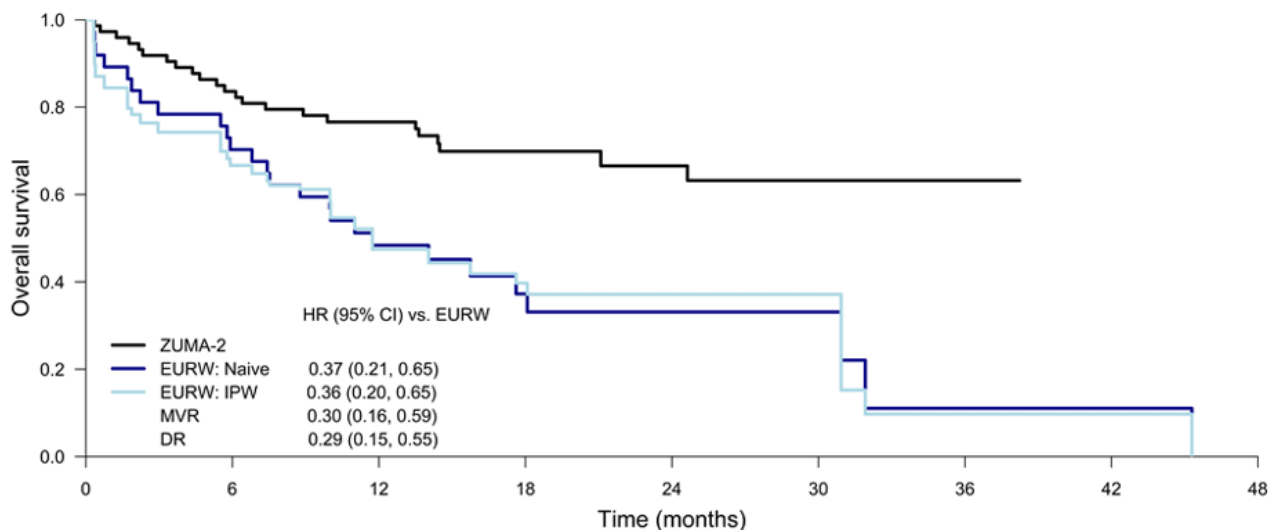
Os dados globais da SG estão no quadro abaixo, e na figura as curvas relativas à sobrevivência.

Model	OS HR (95% CI) KTE-X19 vs SOC ^a		
	ZUMA-2 ITT (n=74)	ZUMA-2 inferential (n=60)	ZUMA-2 safety (n=68)
Naïve, unadjusted	0.37 (0.21, 0.65)	0.29 (0.15, 0.55)	0.31 (0.17, 0.56)
Inverse probability weighting (IPW)	0.36 (0.20, 0.65)	0.25 (0.13, 0.48)	0.29 (0.16, 0.54)
Multivariable regression (MVR)	0.30 (0.16, 0.59)	0.28 (0.15, 0.53)	0.31 (0.16, 0.57)
Doubly robust (DR)	0.29 (0.15, 0.55)	0.16 (0.08, 0.34)	0.26 (0.14, 0.49)

Table: Overall survival results from unadjusted and adjusted indirect comparisons

Notes: All values are statistically significant. **Abbreviations:** CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; SOC, standard of care

^aEURW initial-line cohort (n=37 patients)



Abbreviations: CI, confidence interval; DR: doubly robust; HR, hazard ratio; IPW, inverse probability weighting; MVR, multivariable regression

Verifica-se que a mediana da SG não foi atingida com KTE-X19 e foi de 11.7 meses (95% CI: 7.5-não atingida) para o SOC, com SG a 1 ano estimadas em 77% e 48%, respectivamente. Com o ajustamento (através do método IPW), a curva de KM teve modificações mínimas com a mediana a 1 ano estimada em 11.7 (95% CI: 6.8-não atingida) meses.

Na população inferencial, a mediana da SG não foi atingida com KTE-X19 e foi de 11.7 meses (95% CI: 7.5-não atingida) para o SOC, com SG a 1 ano estimadas em 83% e 48%, respectivamente. Com o ajustamento (através do método IPW), a curva de KM teve um abaixamento, com a mediana a 1 ano estimada em 10.0 meses (95% CI: 2.2-não atingida).

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

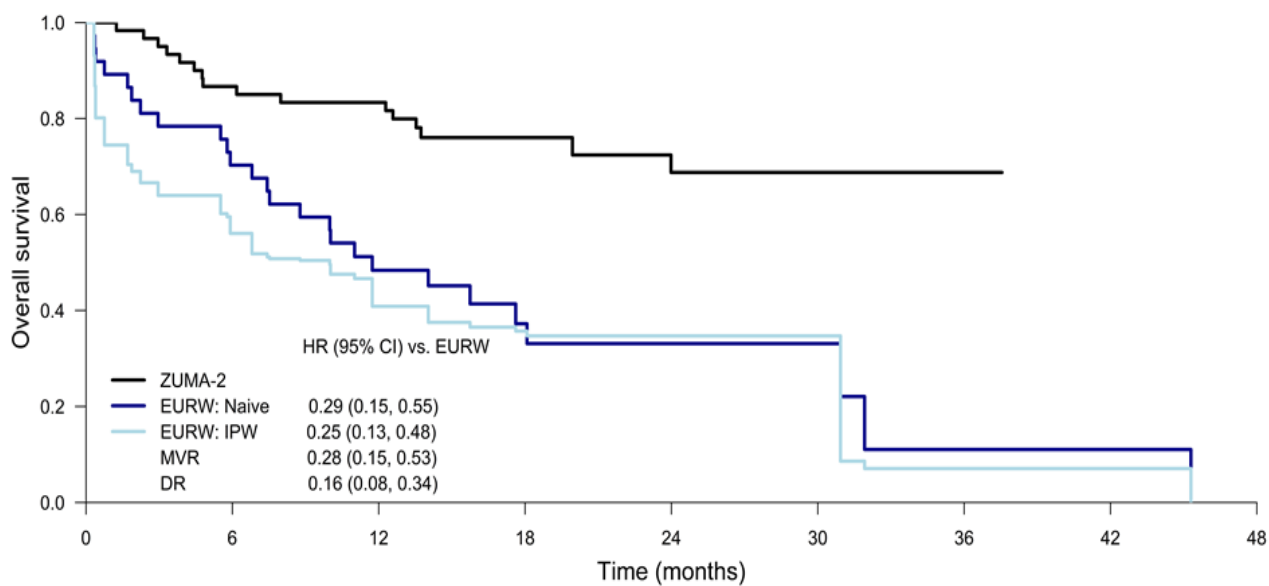


Figure. Overall survival Kaplan-Meier curves for ZUMA-2 inferential set (unadjusted) and EURW cohort (unadjusted and adjusted)
Abbreviations: CI, confidence interval; DR: doubly robust; HR, hazard ratio; IPW, inverse probability weighting; MVR, multivariable regression

Na população de segurança, a mediana da SG não foi atingida com KTE-X19 e foi de 11.7 meses (95% CI: 7.5-não atingida) para o SOC, com SG a 1 ano estimadas em 82% e 48%, respectivamente. Com o ajustamento (através do método IPW), a curva de KM teve modificações mínimas, com a mediana a 1 ano estimada em 11.0 meses (95% CI: 7.4-não atingida).

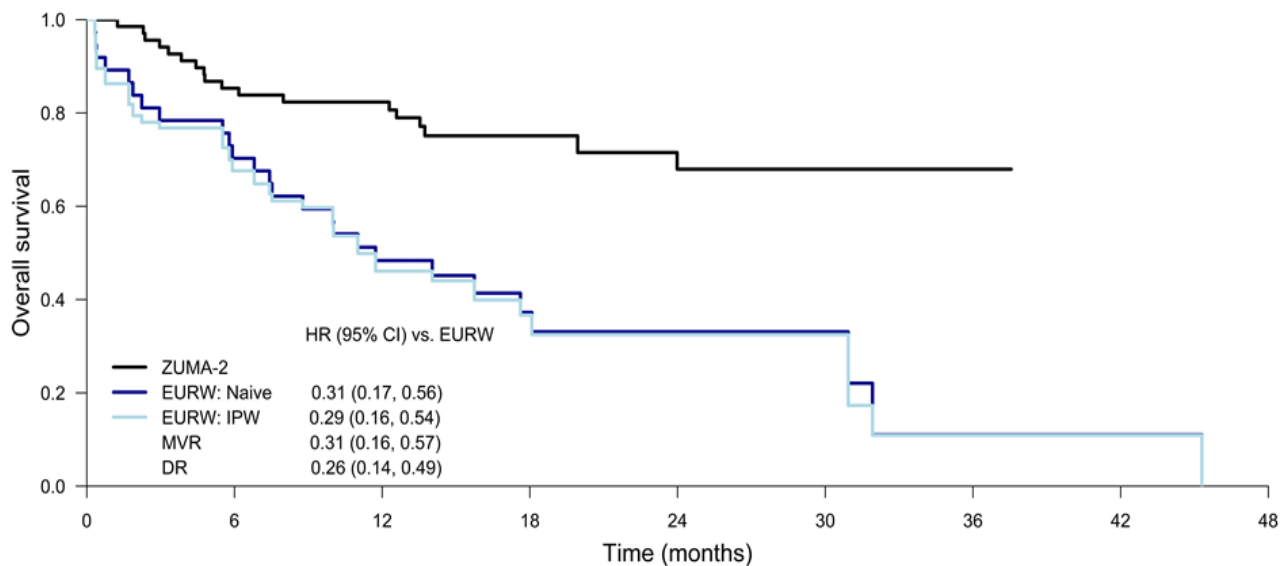


Table: Overall survival Kaplan-Meier curves for ZUMA-2 safety set (unadjusted) and EURW cohort (unadjusted and adjusted)
Abbreviations: CI, confidence interval; DR: doubly robust; HR, hazard ratio; IPW, inverse probability weighting; MVR, multivariable regression

Admite-se, que os dados comparativos com do EURW sugere que uma diminuição apreciável do risco de morte na população tratada com o Tecartus.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida Global

Os resultados da MAIC comparativa do Tecartus com o pool de dados da terapêutica SOC apresentou um HR de 0,18 (IC 95% 0,08 a 0,38), que foi consistente nas diferentes análises de sensibilidade efetuadas e também na MAIC comparativa com um registo histórico europeu.

Assim, o Tecartus apresentou evidência sugestiva de valor terapêutico acrescentado relativamente ao SOC no outcome sobrevida global.

Qualidade de Vida

Não existem dados comparativos disponíveis.

Sobrevida Livre de Progressão

Os resultados da MAIC comparativa do Tecartus com o pool de dados da terapêutica SOC apresentou um HR de 0,50 (IC 95% 0,31 a 0,76), que foi consistente nas diferentes análises de sensibilidade efetuadas.

Assim, o Tecartus apresentou evidência sugestiva de valor terapêutico acrescentado relativamente ao SOC no outcome sobrevida livre de progressão.

Taxa de resposta

Os resultados da MAIC comparativa do Tecartus com o pool de dados da terapêutica SOC apresentou um OR de 7,91 (IC 95% 2,35 a 26,62), que foi consistente nas diferentes análises de sensibilidade efetuadas.

Assim, o Tecartus apresentou evidência sugestiva de valor terapêutico acrescentado relativamente ao SOC no outcome taxa de resposta.

Utilização de cuidados intensivos

Não existem dados comparativos disponíveis.

Resultados de segurança

Não existem dados comparativos disponíveis.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência é baixa, uma vez que se baseia numa análise comparativa de MAIC, não ancorada, dado o medicamento em avaliação apenas possuir um estudo de fase 2 de braço único para a análise comparativa.

Apesar da qualidade baixa da evidência submetida, a mesma é considerada ser aceitável, sendo efetuada uma comparação com os dados agrupados dos estudos da terapêutica SOC.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de Tecartus no “tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton (*Bruton’s tyrosine kinase*, BTK)”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Tecartus em comparação com a utilização de quimioterapia à escolha do clínico.

Foi apresentado como evidência o estudo ZUMA 2² estudo aberto e multicêntrico de Fase II, de braço único, que avaliou o tratamento com Tecartus em doentes com LCM recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton.

Salienta-se também que no estudo ZUMA 2 apresenta dados de braço único, não comparativo, sendo os seus resultados utilizados na MAIC comparativa com os dados agrupados das terapêuticas SOC disponíveis.

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Na MAIC comparativa do Tecartus com o pool de dados da terapêutica SOC apresentou um HR de 0,18 (IC 95% 0,08 a 0,38), que foi consistente nas diferentes análises de sensibilidade efetuadas e também na MAIC comparativa com um registo histórico europeu.

Na MAIC o Tecartus apresentou ainda benefício na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta. Não existem dados comparativos de outros outcomes de eficácia ou segurança.

Considerou-se que no estudo ZUMA 2 apresentou uma taxa de eventos adversos considerável, contudo após a realização do tratamento o manuseamento dos eventos adversos foi maioritariamente conseguido pelos investigadores.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de Tecartus no “tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK)”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Tecartus em comparação com a utilização de quimioterapia à escolha do clínico.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado maior do Tecartus em comparação com o tratamento standard of care utilizado habitualmente pelos clínicos, nos doentes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- ✓ MAIC comparativa do Tecartus com o pool de dados da terapêutica SOC apresentou um HR de 0,18 (IC 95% 0,08 a 0,38), que foi consistente nas diferentes análises de sensibilidade efetuadas e também na MAIC comparativa com um registo histórico europeu.
- ✓ Na MAIC o Tecartus apresentou ainda benefício na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta. Não existem dados comparativos de outros outcomes de eficácia ou segurança.

- ✓ A Comissão considerou que no estudo ZUMA 2 apresentou uma taxa de eventos adversos considerável, contudo após a realização do tratamento o manuseamento dos eventos adversos foi maioritariamente conseguido pelos investigadores.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Tecartus (células CD3+ autólogas transduzidas com anti-CD19) no tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário (R/R), após 2 ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um iBTK.

Foi considerado um comparador misto que inclui diferentes regimes terapêuticos de quimioterapia.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada, com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: Sobrevivência livre de progressão (PFS), Sobrevivência após progressão (PPS) e estádio absorvente “Morte”. Foi assumido um horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante da coorte, o que corresponde a um horizonte temporal de 36,8 anos.

A coorte inicia tratamento ativo no estádio PFS, sendo tratada com Tecartus ou com o comparador. Com a progressão da doença, os doentes transitam para o estádio PPS, podendo ser tratados com terapêutica subsequente ou receber cuidados paliativos sem tratamento ativo.

O modelo prevê que uma proporção dos doentes tratados com Tecartus fiquem curados, pelo que a modelização da sua evolução é realizada considerando que essa proporção está apenas sujeita a risco morte da população, ajustada por um risco relativo.

Os dados de entrada do modelo, no braço de intervenção relativamente à efetividade e segurança, basearam-se no ZUMA-2, ensaio clínico de fase II, estudo multicêntrico, sem ocultação e de braço único. O estudo considerou os dados da população mITT.

No braço comparador, os dados da OS basearam-se nos dados da coorte do estudo SCHOLAR-2. Os dados para a PFS basearam-se numa meta-análise desenvolvida pelo TAIM que incluiu estudos com doentes com LCM R/R, a serem tratados com standard of care, após tratamento com iBTK. O SCHOLAR-2 é um estudo retrospectivo, observacional e multicêntrico (não incluindo doentes portugueses).

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

Dada a limitação temporal dos dados do ZUMA-2 e do SCHOLAR-2, as curvas da OS e a PFS foram extrapoladas, usando os métodos de análise de sobrevivência habituais.

O modelo considera 28 acontecimentos adversos (AA) de grau 3 e 4 que ocorreram em mais de 5% dos doentes no estudo ZUMA-2.

Para o estágio PFS os dados de qualidade de vida foram retirados do questionário EQ-5D-5L, recolhido durante o ensaio ZUMA-2 (65 doentes com pelo menos uma avaliação; 223 observações), valorados com base nas preferências da população portuguesa. O valor da utilidade é considerado o mesmo independentemente de os pacientes terem sobrevivido ao ponto de cura considerado (utilidade: 0,888).

Para o estágio PPS, os autores aplicaram uma diferença de 10 pontos percentuais entre os estádios PFS e PPS apresentada numa submissão anterior ao NICE (Utilidade em PPS: 0,788).

Foram considerados no modelo os seguintes custos diretos: Custos com tratamentos; Custos com transplante alogénico; Custos associados ao seguimento dos doentes, Custo de acontecimentos adversos e Custos de fim de vida.

Os recursos de saúde em ambulatório foram identificados por um painel de peritos. Os recursos em internamento foram identificados na Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BDMH) dos hospitais do SNS em 2018.

O Tecartus é um medicamento de administração única. Os custos de aquisição e administração são imputados no primeiro ciclo do modelo económico. A administração é em contexto hospitalar, com 10 dias de seguimento. Os custos relacionados com o tratamento Tecartus incluem ainda a realização de uma leucaferese e a administração de quimioterapia de depleção linfocitária. Os custos de quimioterapia de depleção linfocitária incluem o custo de aquisição e de administração em internamento. Os custos com o tratamento incluem ainda os custos com a quimioterapia de bridging (41% dos pacientes, de acordo com o observado no ZUMA-2) e os custos com a administração do retratamento (7,4% de acordo com o observado ZUMA-2).

A Comissão considera que o estudo é válido para a tomada de decisão e que o Tecartus não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução substancial do seu preço.

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

11. Conclusões

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado maior do Tecartus em comparação com o tratamento *standard of care* utilizado habitualmente pelos clínicos, nos doentes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- ✓ MAIC comparativa do Tecartus com o pool de dados da terapêutica SOC apresentou um HR de 0,18 (IC 95% 0,08 a 0,38), que foi consistente nas diferentes análises de sensibilidade efetuadas e também na MAIC comparativa com um registo histórico europeu.
- ✓ Na MAIC o Tecartus apresentou ainda benefício na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta. Não existem dados comparativos de outros outcomes de eficácia ou segurança.
- ✓ A Comissão considerou que no estudo ZUMA 2 apresentou uma taxa de eventos adversos considerável, contudo após a realização do tratamento o manuseamento dos eventos adversos foi maioritariamente conseguido pelos investigadores.

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

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

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

Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)

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

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Tecartus). INFARMED IP. 30 de dezembro de 2021.

Clinical Study Report estudo ZUMA 2.

Relatório da MAIC submetida pela empresa.

Dossier de Valor Terapêutico de Tecartus.