

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

YESCARTA (AXICABTAGENE CILOLEUCEL)

Tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma

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

<INSERIR DATA DE ENVIO PARA PUBLICAÇÃO DO RELATÓRIO NO FORMATO DD/MM/AAAA>

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 21/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Axicabtagene ciloleucel

Nome do medicamento: Yescarta

Apresentação(ões):

Yescarta – 1 Unidade, Dispersão para perfusão, 0.4 - 2 x10e8 células, registo n.º 5757950

Titular da AIM: Kite Pharma EU B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Yescarta é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma.

Considerou-s que existe sugestão de VTA menor de axicabtagene ciloleucel face ao comparador R-ICE ou R-DHAP ou R-ESHAP e TAPH.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Yescarta (Axicabtagene ciloleucel), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

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

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é um grupo heterogéneo de tumores malignos do sistema linfático em que as células tumorais são os linfócitos B, de tamanho grande, que proliferam e infiltram o gânglio de forma difusa.

Existem essencialmente dois tipos de LDGCB, em que as células do linfoma têm origens e características diferentes: o tipo CGB, em que as células têm origem no centro germinativo. Em cerca de 45% dos casos há translocação entre um cromossoma 14 e 18: t (14;18), assim como alteração dos genes BCL2 e BCL6; o tipo Células B ativadas (CBA). Em alguns casos existem alterações no cromossoma 3 ou 9.

Outras classificações foram sugeridas, nomeadamente a que atualmente é mais utilizada (OMS 2016), em que se apresenta uma maior subdivisão desta patologia. Nesta classificação encontramos uma categoria específica para o LCBAG que apresenta tipicamente 2 a 3 alterações cromossómicas (MYC e BCL2 e/ou BCL6).

LDGCB é o tipo mais frequente de linfoma não Hodgkin B (LNH) e constitui cerca de 30 a 40 % dos linfomas; a sua incidência aumenta com a idade. Este linfoma é o mais frequente nos doentes com imunossupressão, como os doentes transplantados ou associado ao vírus da imunodeficiência adquirida (VIH).

Caracteristicamente é um tumor que se apresenta de forma agressiva e num estadio avançado, mas que apresenta uma elevada taxa de cura.

Segundo alguns estudos europeus deverá apresentar uma incidência anual de 3,8 casos por 100.000 habitantes, sendo a incidência crescente com a idade.

Número de doentes estimados:

Considerando as estimativas do Globocan 2020 e que 37,2% dos casos de linfoma não Hodgkin são linfomas LDGCB, estima-se a existência de 770 casos/ano.

De acordo com os resultados reportados na literatura, 65% dos doentes com LDGCB são tratados com quimioimunoterapia.

Deste modo, estima-se que existam 508 novos doentes com LDGCB que são tratados com primeira linha de quimioimunoterapia e 33% são refratários ou têm uma recidiva nos 12 meses após tratamento.

Aplicando as proporções de transição entre as linhas terapêuticas à estimativa de novos doentes com LDGCB, podemos considerar que poderão necessitar de tratamento em 2ª linha cerca de 80-100 doentes/ano.

Nota: de referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

O tratamento é dado numa administração única do medicamento em avaliação.

O horizonte temporal mínimo para a aplicação das consequências do medicamento deverá ser de 5 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O axicabtagene ciloleucel é um medicamento composto por células T autólogas, expandidas *in vitro*, e modificadas geneticamente com um vetor viral para expressarem um recetor dirigido para o CD19, ligado a uma sub-unidade zeta do CD3, e uma porção intracitoplasmática co-estimuladora de CD28. O processo de síntese do medicamento, inicia-se com uma leucaferese ao doente, para colher linfócitos, a que se segue um processo de seleção e expansão de linfócitos T associado a um processo de transfeção de um vetor com um lentivírus, que promove a síntese de um recetor quimérico que confere

especificidade às células T para CD19 (antigénio pan-B). O mecanismo de ação do medicamento é pela atividade citotóxica dos linfócitos T quiméricos contra alvos que expressam CD19, pela libertação de enzimas tóxicas e morte celular por ação das mesmas.

Os LDGCB e LCBAG são tratados em 1ª linha com um regime de quimioterapia contendo uma antraciclina, em associação com um anticorpo anti-CD20 do tipo rituximab.

A quimioterapia de 1ª linha, permite uma resposta superior a 80% e obter a cura na maioria dos doentes. Os doentes refratários ou em recaída são tratados com regimes de quimioimunoterapia de resgate.

Os regimes de 2ª linha mais utilizados, integram frequentemente o rituximab: ifosfamida, carboplatina e etoposido (R-ICE); dexametasona, cisplatina e citarabina (R-DHAP); etoposido, metilprednisolona, citarabina em alta dose e cisplatina (R-ESHAP).

Os doentes mais jovens com capacidade física e quimiosensibilidade, são tratados com transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) após 2-3 ciclos de quimioterapia de 2ª linha. O objetivo primário do tratamento de 2ª linha é a obtenção de resposta completa, porque a taxa de resposta é um fator preditivo da sobrevivência no transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos. Este procedimento permite curar 30% a 40% dos doentes.

Nos doentes com doença refratária à quimioterapia (quimioresistentes), o transplante autólogo é relativamente ineficaz. Em alguns doentes é possível realizar tratamento de resgate com transplante alogénico, mas a possibilidade de encontrar uma janela terapêutica eficaz é muito escassa. Os doentes refratários têm um curso de doença associado a elevada morbilidade e muita dependência hospitalar e sofrimento significativo.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

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

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes com linfoma difuso de grandes células B e linfoma de células B de alto grau que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma, não elegíveis para TAPH	Axicabtagene ciloleucel	R-ICE ou R-DHAP ou R-ESHAP	Prática clínica
2	Doentes com linfoma difuso de grandes células B e linfoma de células B de alto grau que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma, elegíveis para TAPH	Axicabtagene ciloleucel	R-ICE ou R-DHAP ou R-ESHAP e TAPH	Prática clínica

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	O tratamento com axicabtagene ciloleucel consiste numa dose única para perfusão que contém uma dispersão para perfusão de células T-CAR positivas viáveis num saco de perfusão. A dose-alvo é de 2×10^6 células T-CAR positivas viáveis por kg de peso corporal (intervalo: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ células/kg), com um máximo de 2×10^8 células T-CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg.
	Medicamento comparador	Posologias de acordo com RCM.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas e com formação em administração e controlo de doentes tratados com axicabtagene ciloleucel. Antes da perfusão de axicabtagene ciloleucel, deve estar disponível equipamento de emergência e, pelo menos, uma dose de tocilizumab para utilização no caso de síndrome de libertação de citocinas. Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde
	Medicamento comparador	Deve ser administrado por um profissional de saúde em contexto hospitalar. Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde

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

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

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência Global	9	Crítica
Qualidade de vida	8	Crítica
Sobrevivência Livre de Progressão	6	Importante
Sobrevivência livre de eventos	6	Importante
Taxa de resposta objetiva	4	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico
Eventos Adversos	6	Importante
Efeitos adversos graus 3 e 4	7	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Para suportar o benefício na indicação de interesse, o TAIM submeteu dois estudos, o estudo ALYCANTE (NCT04531046)³ e o estudo ZUMA-7⁴.

Estudo ALYCANTE(NCT04531046)³

O estudo ALYCANTE (NCT04531046) é um ensaio clínico de fase 2, multicêntrico, sem ocultação e de braço único, em doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidivaram no período de até 12 meses após a conclusão de quimioimunoterapia de primeira linha ou que eram refratários à mesma, e que não eram elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH).

Trata-se de um estudo sem ocultação e de braço único.

O estudo ALYCANTE por ser um estudo de braço único, não comparativo, foi considerado não relevante para a presente avaliação.

Estudo ZUMA-7^{4 5}

O TAIM submeteu o estudo ZUMA-7, um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico e sem ocultação, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de axicabtagene ciloleucel (axi-cel) em doentes adultos com LDGCB e LCBAG que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma e com intenção de prosseguir para TAPH.

Este estudo teve início em janeiro de 2018 e está a ser conduzido em 72 centros clínicos de 15 países da América do Norte, Europa (Portugal não foi incluído) e Oceânia, tendo conclusão estimada em janeiro de 2035.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia de axicabtagene ciloleucel, quando comparado com terapêutica *padrão* (*standard of care therapy - SOCT*), em doentes adultos com LDGCB e LCBAG recidivante/refratário.

No braço de intervenção com axicabtagene ciloleleucel, o tratamento consistiu na administração de quimioterapia de linfodepleção seguida de dose única do fármaco. No caso de doentes com elevado grau de progressão de doença foi permitida terapêutica com corticoides, conforme avaliação e indicação do investigador.

No braço de intervenção com SOCT, o tratamento consistiu num regime único de quimioterapia de resgate seguido de TAPH no caso de resposta ao primeiro regime terapêutico.

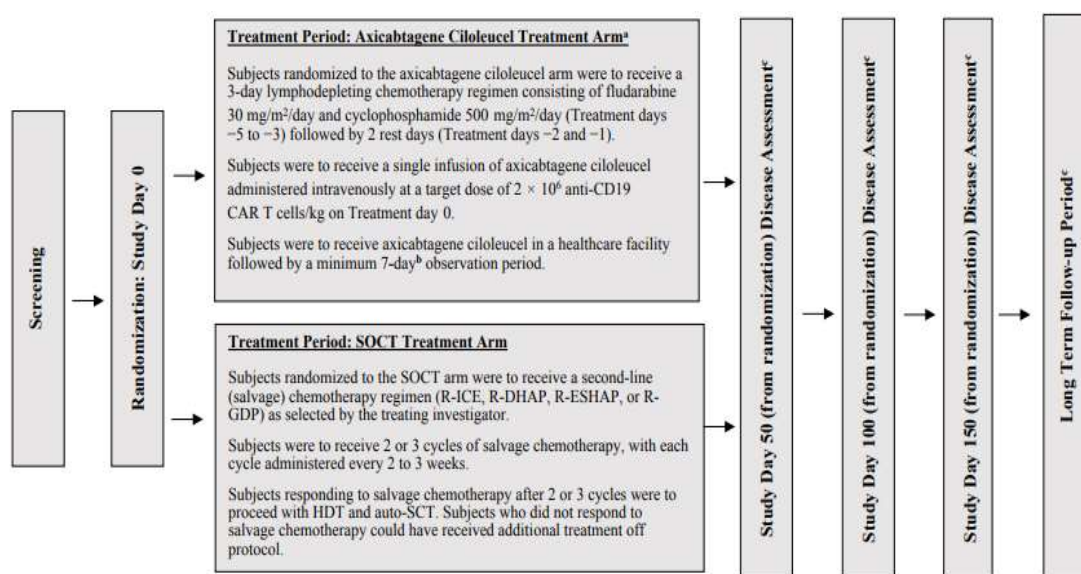


Figura 1. Desenho do estudo ZUMA-7

Fonte: Extraído de Ref.5

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão foram: idade ≥ 18 anos; pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1; diagnóstico confirmado histologicamente de linfoma de grandes células B, incluindo os seguintes subtipos definidos pela OMS (2016): LDGCB, não especificado (incluindo ABC e GCB), LCBAG com ou sem rearranjos nos genes MYC, BCL2 e BCL6, LDGCB por transformação de LF, Linfoma de células grandes B rico em células T/histiócitos, LDGCB associado a inflamação crónica, Linfoma cutâneo primário de células B, tipo perna, LDGCB positivo para o EBV; tratamento prévio, em 1ª linha, com um anticorpo monoclonal anti-CD20 (exceto nas situações em que o investigador determinou que o tumor

apresentava uma expressão negativa para este marcador) e com um regime de QT contendo uma antraciclina; doença R/R à primeira linha de quimioimunoterapia: **doença refratária** definida com a ausência de remissão completa à terapêutica de 1ª linha, a qual poderia ser: doença progressiva (*Progressive disease*, PD) como melhor resposta à terapêutica; doença estável (*Stable disease*, SD) como melhor resposta após, pelo menos, 4 ciclos de terapêutica; resposta parcial (*Partial response*, PR) como melhor resposta após, pelo menos, 6 ciclos de terapêutica e doença residual documentada por biópsia ou progressão da doença após ≤ 12 meses face ao início ou término da terapêutica; **doença recidivante** definida como a obtenção de resposta completa (*Complete response*, CR) à terapêutica de 1ª linha, seguida de uma recidiva documentada por biópsia após ≤ 12 meses do início ou término da terapêutica; ausência de história ou suspeita de envolvimento da doença no SNC; intenção de proceder para realização de quimioterapia de alta dose HDT e TAPH se verificada resposta clínica à quimioterapia em segunda linha terapêutica; funções renal, hepática, pulmonar e cardíaca e da medula óssea adequadas, definidas como: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1.000/\mu\text{L}$; contagem absoluta de linfócitos $\geq 100/\mu\text{L}$; contagem absoluta de plaquetas $\geq 75.000/\mu\text{L}$.

Os principais critérios de exclusão foram: história de síndrome de Richter (transformação de leucemia linfocítica crónica ou linfoma primário do mediastino de grandes células B); realização prévia de mais de uma linha terapêutica para o LDGCB; realização prévia de terapêutica dirigida ao CD19, de terapêutica CAR ou outras terapêuticas de células-T geneticamente modificadas; história de realização de TAPH ou alotransplante; história de doença autoimune que requeresse imunossupressão sistémica e/ou agentes sistémicos modificadores do curso da doença nos últimos 2 anos; presença de infeção vírica, bacteriana, fúngica ou outra não controlada ou que requeresse antibioterapia intravenosa, excetuando as situações pré-especificadas em protocolo; metástases cerebrais documentadas ou com células malignas detetáveis no fluido cérebroespinal, ou história destas condições; história conhecida de infeção pelo VIH ou pelo vírus da hepatite B ou C; em caso de positividade para a hepatite B ou C, é necessária a verificação de uma carga vírica indetetável por *Polymerase chain reaction* (PCR) ou teste de ácido nucleico.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

A aleatorização dos doentes foi efetuada de forma centralizada e independente, através de um sistema de *Interactive Voice/Web Response System* (IxRS) que atribuiu um número de identificação aleatório e

único para cada um dos doentes, assegurando a ocultação deste processo. Esta aleatorização foi efetuada na proporção de 1:1 para os braços de tratamento axi-cel e SOCT.

A aleatorização foi estratificada consoante a resposta à 1ª linha de tratamento (refratário, recidiva em menos de 6 meses após primeira linha ou recidiva entre 6 a 12 meses) e sAAPI (second-line age-adjusted International Prognostic Index - 0 a 1 (baixo), ou 2 a 3 (alto)), conforme avaliação no momento de rastreio.

Procedimentos

Os doentes dos dois braços de tratamento foram avaliados quanto à resposta e progressão, em relação à randomização (dia de estudo 0) nos dias 50, 100, 150 e mês 9, depois a cada 3 meses até ao mês 24, e depois a cada 6 meses do mês 30 a 60.

Um doente que completasse o período de acompanhamento de longo prazo, o estudo seria concluído em 5 ou 15 anos conforme randomização para o braço SOCT ou axicabtagene ciloleucel, respetivamente.

Ambos os braços de tratamento compreendiam um conjunto de procedimentos sequenciais pré-especificados. No braço axi-cel, a primeira etapa consistiu na realização de uma leucaferese cerca de 5 dias após a aleatorização, por forma a recolher o material biológico necessário para o fabrico de axi-cel. Após este procedimento, os doentes poderiam ser submetidos a terapêutica *bridging*, com recurso a corticosteroides, administrada de acordo com o parecer clínico do investigador. Posteriormente, os doentes realizaram quimioterapia de depleção linfocitária, que consistiu num regime diário de ciclofosfamida (500 mg/m²) e fludarabina (30 mg/m²) (com administração de mesna, de acordo com os protocolos institucionais), administrado nos dias -5, -4 e -3 relativos ao dia da perfusão do fármaco em estudo (dia 0). Por último, os doentes receberam uma perfusão intravenosa (IV) de axi-cel numa dose-alvo de 2 x 10⁶ células T-CAR/kg (podendo ser administrada uma dose mínima de 1 x 10⁶ células T-CAR/kg, sendo que, nos doentes com > 100 kg peso corporal, a dose foi de 2 x 10⁸ células T-CAR/kg).

Os doentes tratados com axi-cel que atingissem resposta completa ou parcial no dia 50 do estudo com posterior progressão da doença, poderiam repetir a quimioterapia de depleção linfocitária e receber

uma nova administração de axi-cel, na condição de cumprirem um conjunto de critérios pré-especificados em protocolo.

Tabela 1. Procedimentos do estudo no braço axicabtagene ciloleucel

Procedures	Screening	Randomization	Leukapheresis	Conditioning Chemotherapy					IP Administration		Post Treatment Follow-up		
				d-5	d-4	d-3	d-2	d-1	Treatment d0	d1 – 7 th	All Post Treatment visits are calculated from date of randomization		
Day	Within 14 days of randomization		Within approx. 5 days after randomization								Day 50 (-7 to +21 days)	Day 100 (± 14 days)	Day 150 (± 14 days)
Medical history	X												
Physical exam ^a	X										X	X	X
Neurological assessment	X								X ^b	QOD ^b	X		
Weight (plus height at screening)	X		X										
Vital signs (BP, HR, RR, O2 sat, temp)	X		X								X	X	X
ECOG performance status	X												
ECG	X												
ECHO ^c	X												
PET-CT disease assessment ^d	PET-CT ^d										PET-CT	PET-CT	PET-CT
Archived tumor sample ^e	X ^e												
Pregnancy test (serum or urine)	X												X
Blood draw for chemistry panel	X		X	X					X	X	X	X	X
Blood draw for CBC w/differential	X		X	X					X	X	X	X	X
Blood draw for anti-axicabtagene ciloleucel antibodies ^f			X								X ^f		
Blood draw for LDH	X												
IXRS/Randomization call		X											
Lumbar Puncture ^g										X ^g			
Blood draw for CRP/Ferritin			X						X	X			
Blood draw for PBMCs and additional analysis ^h			X							d1, 3 & 7 ^h	X ^h	X ^h	X ^h
Blood draw for cytokines ^h			X						X		X ^h		X ^h
Blood draw for serology (EU sites) ⁱ	X ⁱ		X ⁱ										
EORTC QLQ-C30 ^j	X			X					X		X	X	X
EQ-5D-5L ^j	X			X					X		X	X	X
WPAF ^k	X			X					X		X	X	X
Leukapheresis			X										
Fludarabine/Cyclophosphamide				X	X	X							
Axicabtagene ciloleucel infusion IV ^l									X				
Adverse events// Concomitant medication ^m	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Extraído de Ref.4

No braço SOCT, os doentes iniciaram, nos 5 dias após a aleatorização, um regime de quimioterapia de resgate à base de platina (2 a 3 ciclos), administrado a cada 2 ou 3 semanas. Após completar os ciclos previstos, os doentes com resposta completa ou parcial ao tratamento e com um número suficiente de células estaminais CD34+ colhidas, eram considerados como sendo elegíveis para transplante. De seguida, estes doentes receberam tratamento com fator de estimulação das colónias de granulócitos (*Granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) com o objetivo de mobilizar as células progenitoras hematopoiéticas para a periferia, sendo estas posteriormente recolhidas por leucaferese até um valor mínimo de 2 x 10⁶ células/kg. Depois, os doentes foram submetidos a HDT com os regimes BEAM (carmustina, etoposido, citarabina, melfalano) ou CBV (ciclofosfamida, carmustina, etoposido) e, por último, as células hematopoiéticas CD34+ anteriormente colhidas foram reinfundidas no doente (TACE).

Tabela 2. Procedimentos do estudo no braço SOCT

Procedures	Screening	Randomization	Treatment Period Cycle 1 and Cycle 2		Disease Assessment calculated from date of randomization	Treatment Period HDT-ASCT or Cycle 3-HDT-ASCT (optional)	Post Treatment visits are calculated from date of randomization	
			Cycle 1 Within approx. 5 days after randomization	Cycle 2			Post HDT-ASCT	Post Tx FU
Day	Within 14 days of randomization				Day 50 (-7 to +21 days)	HDT-ASCT or Cycle 3-HDT-ASCT	D100 (± 14 days)	Day 150 (± 14 days)
Medical history	X							
Physical exam ^a	X				X		X	X
Neurological assessment	X				X			
Weight (plus height at screening)	X							
Vital signs (BP, HR, RR, O2 sat, temp)	X				X		X	X
ECOG performance status	X							
ECG	X							
ECHO ^b	X							
PET-CT disease assessment ^c	PET-CT ^c				PET-CT		PET-CT	PET-CT
Archived tumor sample ^d	X							
Pregnancy test (serum or urine)	X							X
Blood draw for chemistry panel	X		X	X	X	X	X	X
Blood draw for CBC w/differential	X		X	X	X	X	X	X
Blood draw for LDH	X							
Blood draw for additional analysis ^e			X		X		X	X
IXRS / Randomization call		X						
EORTC QLQ-C30 ^f	X		X		X	day of transplant	X	X
EQ-5D-5L ^g	X		X		X	day of transplant	X	X
WPAI ^h	X		X		X	day of transplant	X	X
SOC chemotherapy ⁱ			X	X		X (Cycle 3 is optional)		
Leukapheresis ^a						X ^a		
HDT ^a						X ^a		
CD34 ⁺ stem cell infusion ^a						X ^a		
Adverse events ^b /Concomitant medication ⁱ	X		X	X	X	X	X	X

Fonte: Extraído de Ref.4

Medidas de resultado

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de eventos (EFS), definida como o tempo entre a aleatorização e a ocorrência de progressão da doença (de acordo com a classificação Lugano), início de terapêutica subsequente ou morte, de acordo com a avaliação efetuada centralmente e de forma oculta por revisores independentes (*Blinded central assessment*, BCA).

Os objetivos secundários incluíram Taxa de resposta global (ORR), avaliada pelo BCA; Sobrevivência global (OS); Sobrevivência livre de eventos (EFS), avaliada pelo investigador; Sobrevivência livre de progressão (PFS), avaliada pelo investigador; Duração da resposta (DOR), avaliada pelo BCA; EFS modificada (mEFS) avaliada pelo BCA e pelo investigador, cuja definição é similar à utilizada no objetivo primário, mas não contabilizando a doença estável (SD) como um evento, à data da avaliação do dia 150; Qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), avaliada através das diferenças médias na avaliação do dia 100 face ao basal nos instrumentos EORTC QLQ-C30 (escala global de saúde e escala de função física) e EQ-5D5L, escala visual analógica (*Visual analogue scale*, VAS).

Os objetivos secundários incluíram a avaliação da segurança, através da análise da incidência de eventos adversos (EA), classificados quanto à sua intensidade através do NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.03 ou, no caso específico da SLC, através dos critérios propostos por Lee et al. (2014).

De forma exploratória, foi avaliado um conjunto de outros objetivos como o tempo até início da terapêutica subsequente (*Time to next treatment*, TTNT).

Análise estatística

O objetivo principal da análise estatística foi determinar se existia uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de eventos (EFS) entre os grupos de tratamento.

O plano estatístico do estudo estabeleceu a realização de uma análise interina e uma análise primária para o objetivo primário de EFS, assim como 2 análises interinas e uma análise primária para a OS.

Foi estimado um tamanho amostral de 350 doentes (175 para cada braço de tratamento), para atingir 250 eventos EFS, hipótese pré-estabelecida, que permitiria obter um poder de aproximadamente 90% para detetar uma melhoria de 50% nesta medida de resultado, com uma taxa de erro de tipo I unilateral de 2,5%.

Por forma a controlar a taxa de erro de tipo I foi usada uma estratégia de teste hierárquico na análise dos principais objetivos primários e secundários do estudo. O objetivo primário (EFS) seria o primeiro teste a ser realizado, uma melhoria significativa do ponto de vista estatístico, permitiria proceder à análise da ORR, e apenas a verificação de melhorias significativas nestas duas medidas de resultado permitiria proceder à análise de OS.

Relativamente à EFS, a análise interina de futilidade e segurança foi efetuada cerca de 19 meses após a aleatorização do primeiro doente no estudo, data à qual tinham ocorrido 135 eventos de EFS (de acordo com a avaliação do BCA). No que diz respeito à análise primária, a 5ª revisão do protocolo alterou o seguimento mínimo necessário para a sua realização de 150 dias para 9 meses, com o objetivo de assegurar a maturidade dos dados e de obter um poder estatístico superior a 85%.

Foi estimado que o número de eventos de EFS necessários para a análise primária seria alcançado após cerca de 31 meses face à data da aleatorização do primeiro doente. A alocação do erro de tipo II entre as análises interina e primária foi efetuada recorrendo à função de consumo *O'Brien-Fleming*. Com base na hipótese nula, a probabilidade de interromper o estudo na análise interina por futilidade foi de aproximadamente 60%, não tendo sido alcançado este critério.

A análise primária de OS foi planeada após a ocorrência de 210 mortes e até um máximo de 5 anos após a aleatorização do primeiro doente.

A primeira análise interina da OS seria realizada à data da análise primária da EFS, tendo a estimativa do número de eventos sido reduzida de 140 para 110 mortes na última versão do protocolo, dada a menor frequência destes eventos face ao esperado. Foi incluída uma segunda análise interina para esta medida de resultado, que seria realizada após a ocorrência de 160 mortes e até um máximo de 4 anos após a aleatorização do primeiro doente.

A alocação do valor de alfa entre as 3 análises foi efetuada recorrendo a uma função de consumo da família Rho com um parâmetro $Rho=6$, sendo alocado um valor de alfa unilateral de 0,1% para a primeira análise interina e 0,4% para a segunda.

A comparação das medidas de resultado contínuas (EFS, OS, PFS, DOR e TTNT) foi efetuada através de um teste *log-rank* estratificado, recorrendo a modelos de regressão de Cox estratificados por forma a estimar o respetivo *Hazard ratio* e respetivos intervalos de confiança a 95%. Adicionalmente, foi usado o método de Kaplan-Meier para efetuar as curvas de sobrevivência e estimar as respetivas taxas e IC 95% em períodos de 3 meses.

Para a medida de resultado binária, taxa objetiva de resposta (ORR), as taxas de resposta foram descritas usando o método de pontuação de Wilson para calcular os respetivos IC 95%, recorrendo ao teste de *Cochran-Mantel-Haenszel* por forma a comparar os tratamentos e estimar um valor de *odds ratio* (OR).

Relativamente à medida de resultado qualidade de vida (QVRS), foram pré-estabelecidas 3 hipóteses referentes à diferença média, face ao basal, na avaliação ao dia 100 nas subescalas EORTC QLQ-C30 da função física e estado global de saúde, assim como na VAS do EQ-5D-5L.

As diferenças verificadas nas escalas de autoreporte, como as incidências de eventos adversos (EA) verificadas no âmbito da segurança, foram analisadas recorrendo exclusivamente a métodos de estatística descritiva.

Foram realizadas análises de sensibilidade para as várias medidas de eficácia. No caso da EFS, estas incluíram análises não estratificadas/com estratificação alternativa e com imputação de eventos à data da realização de TAPH. Para a OS, foram efetuadas análises de sensibilidade por forma a colmatar o efeito de confundimento dos doentes inicialmente tratados com SOCT e que posteriormente foram tratados com terapia celular.

A análise de eficácia foi efetuada na população denominada *Full analysis set* (FAS), que compreende todos os doentes que foram aleatorizados para cada um dos braços à entrada do estudo, correspondendo a uma abordagem *intent-to-treat* (ITT).

A QVRS foi avaliada em todos os doentes que efetuaram a avaliação no basal e, pelo menos, uma avaliação posterior até ao dia 150 (população QVRS).

A segurança foi avaliada em todos os doentes que receberam a perfusão de axi-cel ou, pelo menos, uma administração de QT de resgate (população de análise de segurança, PAS).

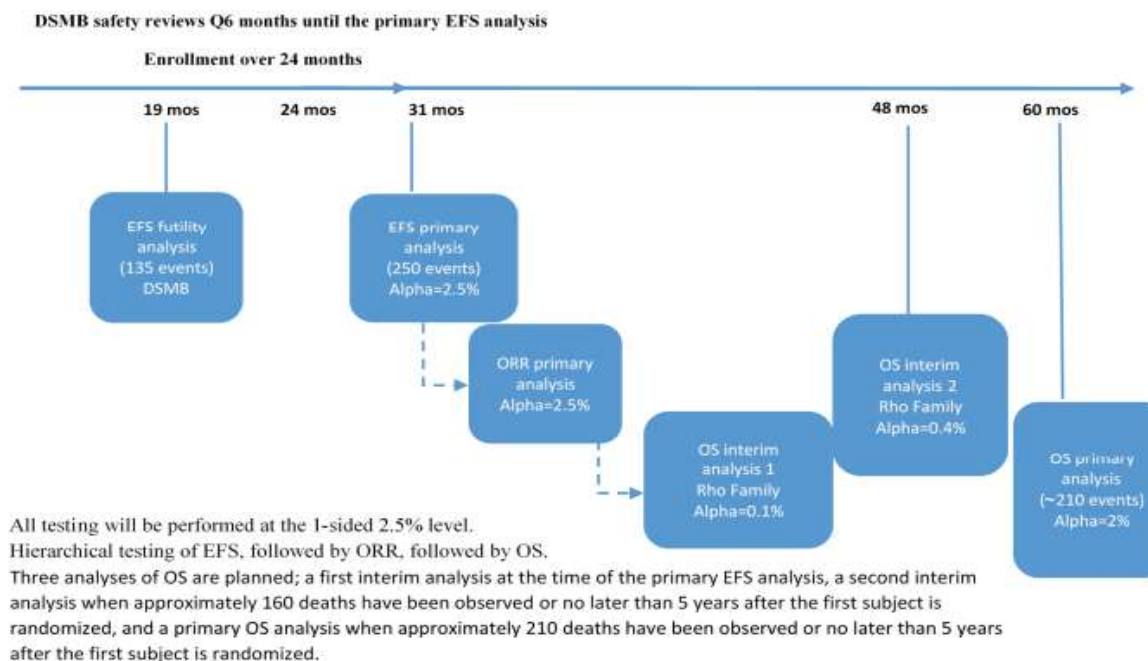


Figura 2. Esquema de hierarquização de testes estatísticos do estudo

Fonte: Extraído de Ref.4

Resultados

A análise primária foi efetuada à data de cut-off de 18 de março de 2021, compreendendo um tempo mediano de seguimento de 24,9 meses.

Foi ainda apresentada a análise primária para sobrevivência global à data de cut-off de 25 de janeiro de 2023, compreendendo um tempo mediano de seguimento de 47,2 meses.

Fluxo de doentes

O estudo ZUMA-7 incluiu, durante o período compreendido entre janeiro de 2018 e outubro de 2019, um total de 359 doentes, dos quais 180 foram aleatorizados para o braço axi-cel e 179 para o braço SOC.

A população selecionada (adultos com LDGCB/LCBAG R/R após primeira linha com rituximab e quimioterapia com base em antraciclina) foi aleatorizada na proporção de 1:1 para realizar axicabtagene ciloleucel ou SOCT.

Dos doentes aleatorizados, no braço axi-cel, 99% (n=168) foram submetidos a leucaferese (não realizada em dois doentes por, respetivamente, apresentarem um critério de exclusão do estudo e por progressão rápida da doença). Posteriormente, a terapêutica *bridging* opcional foi efetuada em 33% dos doentes. Após esta intervenção, 96% dos doentes receberam quimioterapia de depleção linfocitária e 94% receberam a perfusão com axi-cel. Os doentes que não efetuarem estas terapêuticas, foi maioritariamente por ocorrência de EA (4 doentes) ou morte (2 doentes), não tendo sido registados problemas na preparação da terapêutica axi-cel nos doentes que foram submetidos a leucaferese.

No braço SOCT, 94% (168 doentes) dos doentes receberam, pelo menos, uma dose da quimioterapia de resgate (não administrada em 11 doentes, na maior parte dos casos por retirada total ou parcial do consentimento após aleatorização), com 45% dos doentes (80 doentes) a alcançar PR ou CR (por avaliação do investigador), destes 11 doentes não prosseguiram para a realização de leucaferese, principalmente por progressão da doença após resposta inicial (9 doentes). Posteriormente, em 5 doentes ocorreu progressão da doença antes do tratamento com quimioterapia de alta dose (HDT). O procedimento com TACE foi realizado por 35% dos doentes. No global, foram administrados os regimes R-ICE, R-GDP e R-DHAP/R-DHAX a 50%, 25% e 22% (respetivamente), tendo os restantes 3% recebido R-ESHAP.

Tabela 3. Regimes de quimioterapia de resgate administrados no estudo ZUMA-7

SOC chemotherapy	Dosing
R-GDP	• Rituximab 375 mg/m² day 1 (or day 8) • Gemcitabine 1 g/m² on days 1 and 8 • Dexamethasone 40 mg on days 1-4 • Cisplatin 75 mg/m² on day 1 (or carboplatin AUC=5)
R-DHAP	• Rituximab 375 mg/m² before chemotherapy • Dexamethasone 40 mg/day on days 1-4 • High-dose cytarabine 2 g/m² every 12 hours for two doses on day 2 following platinum • Cisplatin 100 mg/m² 24h-CI on day 1 (or oxaliplatin 100 mg/m²)⁴
R-ICE	• Rituximab 375 mg/m² before chemotherapy • Ifosfamide 5 g/m² 24h-CI on day 2 with mesna • Carboplatin AUC=5 on day 2, maximum dose 800 mg • Etoposide 100 mg/m²/d on days 1-3
R-ESHAP	• Rituximab 375 mg/m² day 1 • Etoposide 40 mg/m²/d IV on days 1-4 • Methylprednisolone 500 mg/d IV on days 1-4 or 5 • Cisplatin at 25 mg/m²/d CI days 1-4 • Cytarabine 2 g/m² on day 5

Fonte: Extraído de Ref.2



Fonte: Extraído de Ref.5

	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180)	Standard of Care (N = 179)	Overall (N = 359)
Subjects randomized, n	180	179	359
Axicabtagene ciloleucel			
Underwent leukapheresis, n (%)	178 (99)	NA	NA
Received bridging therapy, n (%)	65 (36)	NA	NA
Received conditioning chemotherapy, n (%)	172 (96)	NA	NA
Received axicabtagene ciloleucel, n (%)	170 (94)	NA	NA

Received retreatment axicabtagene ciloleucel, n (%)	9 (5)	NA	NA
Standard of care therapy			
Received standard of care salvage chemotherapy, n (%)	NA	168 (94)	NA
Underwent leukapheresis of CD34+ stem cells, n (%)	NA	74 (41)	NA
Received high dose therapy, n (%)	NA	64 (36)	NA
Received CD34+ stem cell rescue, n (%)	NA	62 (35)	NA
Subjects who did not receive conditioning chemotherapy, axicabtagene ciloleucel, or standard of care therapy, by reasons, n (%)	8 (4)	11 (6)	19 (5)
Adverse event	2 (1)	0 (0)	2 (1)
Death	2 (1)	0 (0)	2 (1)
Disease progression	2 (1)	0 (0)	2 (1)
Subject request	0 (0)	8 (4)	8 (2)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Other	2 (1)	2 (1)	4 (1)
Subjects who received conditioning chemotherapy but not axicabtagene ciloleucel by reasons, n (%)	2 (1)	NA	NA
Adverse event	2 (1)	NA	NA
Subjects who received axicabtagene ciloleucel or standard of care therapy, n (%)	170 (94)	168 (94)	338 (94)
Subjects who received bridging therapy, n (%)	60 (33)	NA	NA
Subjects who completed treatment, n (%)	170 (94)	89 (50) ^a	259 (72)
Subjects who initiated but did not complete axicabtagene ciloleucel infusion or standard of care by reasons, n (%)	0 (0)	79 (44)	79 (22)
Adverse event	0 (0)	2 (1)	2 (1)
Disease progression	0 (0)	71 (40)	71 (20)
Other	0 (0)	6 (3)	6 (2)
Primary reason for ending the study			
Subjects who did not receive axicabtagene ciloleucel or standard of care therapy, n (%)	8 (4)	7 (4)	15 (4)
Death	8 (4)	1 (1)	9 (3)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Full consent withdrawn	0 (0)	5 (3)	5 (1)
Subjects who received axicabtagene ciloleucel or standard of care therapy, n (%)	66 (37)	86 (48)	152 (42)
Death	64 (36)	75 (42)	139 (39)
Due to COVID-19	4 (2)	2 (1)	6 (2)
Lost to follow-up	2 (1)	2 (1)	4 (1)
Full consent withdrawn	0 (0)	7 (4)	7 (2)
Investigator decision	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Other	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Follow-up time for all randomized subjects			
Actual follow-up time (months) ^b			
n	180	179	359
Mean (STDEV)	19.280 (8.865)	16.556 (9.474)	17.922 (9.262)
Median (Q1, Q3)	20.074 (12.649, 25.610)	18.234 (7.721, 24.411)	19.154 (9.823, 25.101)
Min, Max	0.59, 37.75	0.03, 37.26	0.03, 37.75
Potential follow-up time (months) ^c			
n	180	179	359
Mean (STDEV)	25.198 (5.144)	25.174 (4.868)	25.186 (5.002)
Median (Q1, Q3)	25.002 (20.682, 29.207)	24.838 (21.158, 28.616)	24.936 (20.961, 28.747)
Min, Max	17.48, 37.75	17.58, 37.26	17.48, 37.75
Subjects with ≥ 15 months potential follow-up ^c , n (%)	180 (100)	179 (100)	359 (100)

Fonte: Extraído de Ref.5

À data do cutoff da análise primária e considerando os doentes que receberam o tratamento com axi-cel ou que efetuaram, pelo menos, uma dose da quimioterapia de resgate (170 doentes no braço axi-cel e 168 no braço SOCT), verificou-se que uma menor proporção de doentes descontinuou o estudo no braço axi-cel (38,8%) comparativamente a SOCT (51,2%). O motivo mais frequente para

descontinuação foi ocorrência de morte (37,6% e 44,6%, respectivamente), seguido da retirada de consentimento (4% no braço SOCT, não tendo sido verificado no braço axi-cel).

Embora não tivesse sido planejado o *crossover* de doentes entre braços de tratamento, 56% dos doentes tratados inicialmente no braço SOCT receberam posteriormente terapia celular.

Foram verificados desvios ao protocolo importantes e considerados como relevantes para as avaliações efetuadas em 17% dos doentes do braço axi-cel e 14% dos doentes do braço SOCT. Em ambos os braços, os desvios mais comuns foram ausência de informação por omissão de avaliações pré-especificadas, afetando 11% dos doentes no braço axi-cel e 6% no braço SOCT. A avaliação pelo investigador concluiu que os desvios ao protocolo desta categoria não afetaram a avaliação global da eficácia e, nas restantes categorias, a ocorrência de desvios afetou $\leq 5\%$ dos doentes em cada um dos braços de tratamento.

Características basais dos doentes

As características clínicas e demográficas dos doentes incluídos no estudo, no basal, eram equilibradas entre os dois braços do estudo. As populações eram compostas maioritariamente por homens (61% vs. 71%, respectivamente), com mais de três quartos de doentes caucasianos (81% vs. 85%, respectivamente) e com idades medianas a variar entre os 58 e 60 anos.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5. – Características demográficas dos doentes incluídos no estudo (população FAS)

	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180)	Standard of Care (N = 179)	Overall (N = 359)
Age (years)			
n	180	179	359
Mean (STDEV)	57.1 (12.0)	57.4 (12.2)	57.2 (12.1)
Median (Q1, Q3)	58.0 (52.0, 66.0)	60.0 (49.0, 67.0)	59.0 (51.0, 67.0)
Min, Max	21, 80	26, 81	21, 81
Age category, n (%)			
< 65 years	129 (72)	121 (68)	250 (70)
≥ 65 years	51 (28)	58 (32)	109 (30)
Sex, n (%)			
Male	110 (61)	127 (71)	237 (66)
Female	70 (39)	52 (29)	122 (34)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	10 (6)	8 (4)	18 (5)
Not Hispanic or Latino	167 (93)	169 (94)	336 (94)
Not Reported	3 (2)	2 (1)	5 (1)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Asian	12 (7)	10 (6)	22 (6)
Black or African American	11 (6)	7 (4)	18 (5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (1)	1 (1)	3 (1)
White	145 (81)	152 (85)	297 (83)
Other	10 (6)	8 (4)	18 (5)
Country, n (%)			
United States	130 (72)	120 (67)	250 (70)
Netherlands	11 (6)	14 (8)	25 (7)
Canada	10 (6)	10 (6)	20 (6)
Spain	6 (3)	9 (5)	15 (4)
United Kingdom	4 (2)	8 (4)	12 (3)
Belgium	4 (2)	3 (2)	7 (2)
France	4 (2)	2 (1)	6 (2)
Germany	1 (1)	5 (3)	6 (2)
Israel	4 (2)	2 (1)	6 (2)
Australia	2 (1)	2 (1)	4 (1)
Austria	1 (1)	2 (1)	3 (1)
Italy	2 (1)	1 (1)	3 (1)
Sweden	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Switzerland	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Region, n (%)			
North America	140 (78)	130 (73)	270 (75)
Europe	34 (19)	45 (25)	79 (22)
Israel	4 (2)	2 (1)	6 (2)
Australia	2 (1)	2 (1)	4 (1)

Fonte: Extraído de Ref.5

Relativamente às características clínicas dos doentes, cerca de metade dos doentes apresentava uma pontuação ECOG de 1 (47% vs. 44%, respetivamente), tendo os restantes doentes sido classificados com uma pontuação de 0. A maioria dos doentes aleatorizados apresentava um estadió de doença avançado (III-IV) no basal (77% no braço axi-cel e 82% no braço SOCT). Alguns doentes apresentavam envolvimento da doença ao nível da medula óssea, em proporções similares entre os braços axi-cel (9%) e SOCT (8%).

Relativamente ao tipo de resposta à terapêutica de 1ª linha, classificação sAAPI, análise molecular e marcadores de prognóstico moleculares, não existiram diferença entre os dois braços de estudo.

Tabela 6. – Características clínicas dos doentes no basal (análise da população FAS)

	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180)	Standard of Care (N = 179)	Overall (N = 359)
ECOG performance status, n (%)			
0	95 (53)	100 (56)	195 (54)
1	85 (47)	79 (44)	164 (46)
Best response to first-line therapy, n (%)			
Complete response	46 (26)	47 (26)	93 (26)
Partial response	60 (33)	62 (35)	122 (34)
Stable disease	11 (6)	11 (6)	22 (6)
Progressive disease	63 (35)	59 (33)	122 (34)
Response to first-line therapy at randomization (IxRS), n (%)			
Primary refractory	133 (74)	131 (73)	264 (74)
Relapse ≤ 6 months of first-line therapy ^a	9 (5)	9 (5)	18 (5)
Relapse > 6 and ≤ 12 months of first-line therapy ^a	38 (21)	39 (22)	77 (21)
Second-line age-adjusted International Prognostic Index total score (IxRS), n (%)			
0 - 1	98 (54)	100 (56)	198 (55)
2 - 3	82 (46)	79 (44)	161 (45)
Derived response to first-line therapy at randomization, n (%)			
Primary refractory	133 (74)	132 (74)	265 (74)
Relapse ≤ 6 months of the completion of the first-line therapy ^a	26 (14)	22 (12)	48 (13)
Relapse > 6 and ≤ 12 months of the completion of the first-line therapy ^a	20 (11)	24 (13)	44 (12)
Missing	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Derived second-line age-adjusted International Prognostic Index total score, n (%)			
0	26 (14)	18 (10)	44 (12)
1	68 (38)	82 (46)	150 (42)

0 or 1	94 (52)	100 (56)	194 (54)
2 or 3	86 (48)	79 (44)	165 (46)
Second-line age-adjusted International Prognostic Index (investigator), n (%)			
ECOG performance status > 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stage III/IV	139 (77)	146 (82)	285 (79)
Elevated LDH (LDH > ULN per local laboratory reference range)	101 (56)	94 (53)	195 (54)
Disease type per investigator, n (%)			
DLBCL, NOS	110 (61)	116 (65)	226 (63)
T cell/histiocyte rich LBCL	5 (3)	6 (3)	11 (3)
Epstein-Barr virus (EBV) + DLBCL	2 (1)	0 (0)	2 (1)
Large cell transformation from follicular lymphoma	19 (11)	27 (15)	46 (13)
HGBL with or without MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement	43 (24)	27 (15)	70 (19)
Primary cutaneous DLBCL (leg type)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Other	0 (0)	3 (2)	3 (1)
Molecular subgroup per investigator, n (%)			
GCB-like	96 (53)	84 (47)	180 (50)
Non-GCB like	47 (26)	54 (30)	101 (28)
Not tested	37 (21)	41 (23)	78 (22)
Double expressor lymphoma as determined per investigator, n (%)			
Yes	44 (24)	35 (20)	79 (22)
No	85 (47)	93 (52)	178 (50)
Not tested	51 (28)	51 (28)	102 (28)
Double/triple hit status per investigator, n (%)			
HGBL - double hit	30 (17)	18 (10)	48 (13)
HGBL - triple hit	10 (6)	16 (9)	26 (7)
Negative	110 (61)	102 (57)	212 (59)
Not tested	30 (17)	43 (24)	73 (20)
Disease stage, n (%)			
I	10 (6)	6 (3)	16 (4)

III	35 (19)	33 (18)	68 (19)
IV	104 (58)	113 (63)	217 (60)
Molecular subgroup per central laboratory, n (%) ^b			
GCB-like	109 (61)	99 (55)	208 (58)
ABC-like	16 (9)	9 (5)	25 (7)
Unclassified	17 (9)	14 (8)	31 (9)
Not applicable	10 (6)	16 (9)	26 (7)
Missing	28 (16)	41 (23)	69 (19)
Disease type per central laboratory, n (%)			
DLBCL NOS/without further classification possible ^c	126 (70)	120 (67)	246 (69)
HGBLymphoma, NOS	0 (0)	1 (1)	1 (0)
HGBLymphoma, with MYC/BCL2/BCL6 Rearrangements	31 (17)	25 (14)	56 (16)
Not Confirmed	15 (8)	13 (7)	28 (8)
Other	5 (3)	5 (3)	10 (3)
Missing	3 (2)	15 (8)	18 (5)
Prognostic marker per central laboratory, n (%)			
HGBL - double hit	25 (14)	15 (8)	40 (11)
HGBL - triple hit	6 (3)	10 (6)	16 (4)
Double expressor lymphoma	57 (32)	62 (35)	119 (33)
MYC rearrangement	15 (8)	7 (4)	22 (6)
NA ^d	74 (41)	70 (39)	144 (40)
Missing	3 (2)	15 (8)	18 (5)
CD19 IHC positive by central laboratory at baseline, n (%) ^e			
Yes	144 (80)	134 (75)	278 (77)
No	13 (7)	12 (7)	25 (7)
Missing	23 (13)	33 (18)	56 (16)
CD19 H-Score, n (%)			
≤ 150	85 (47)	67 (37)	152 (42)
> 150	72 (40)	79 (44)	151 (42)
Missing ^f	23 (13)	33 (18)	56 (16)

Presence of B symptoms, n (%)			
Yes	21 (12)	29 (16)	50 (14)
No	159 (88)	150 (84)	309 (86)
S (Splenic involvement), n (%)			
Yes	19 (11)	33 (18)	52 (14)
No	161 (89)	146 (82)	307 (86)
E (Extranodal disease), n (%)			
Yes	103 (57)	120 (67)	223 (62)
No	77 (43)	59 (33)	136 (38)
X (Bulky disease), n (%)			
Yes	13 (7)	16 (9)	29 (8)
No	167 (93)	163 (91)	330 (92)
Bone marrow involvement ^g , n (%)			
Yes	17 (9)	15 (8)	32 (9)
No	163 (91)	164 (92)	327 (91)
Screening bone marrow assessment ^h , n (%)			
Lymphoma present	17 (9)	14 (8)	31 (9)
If PET/CT ₊ result			
Focal involvement	5 (3)	9 (5)	14 (4)
Diffuse involvement	8 (4)	1 (1)	9 (3)
Lymphoma not present	161 (89)	164 (92)	325 (91)
If PET/CT ₋ result			
Negative	126 (70)	127 (71)	253 (70)
Focal involvement ⁱ	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Diffuse involvement ⁱ	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Indeterminate	0 (0)	1 (1)	1 (0)
If PET/CT ₊ result			
Bone marrow not evaluable	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Number of prior lines of therapy, n (%)			
1	180 (100)	179 (100)	359 (100)

Fonte: Extraído de Ref.5

Eficácia

Sobrevivência global (OS) - crítica

À data da análise interina da OS tinham ocorrido 153 eventos sobrevivência global, com 72 mortes no braço axi-cel (40%) não tendo sido alcançado o tempo mediano de OS (IC 95%: 28,3 a não estimável [NE]). No braço SOCT ocorreram 81 mortes (45%), com um tempo mediano de OS de 35,1 meses (IC 95%: 18,5 a NE). O tratamento com axi-cel associou-se a uma redução de risco não significativa comparativamente a SOCT ((HR=0,730; IC 95%: 0,530 a 1,007; $p<0,027$).

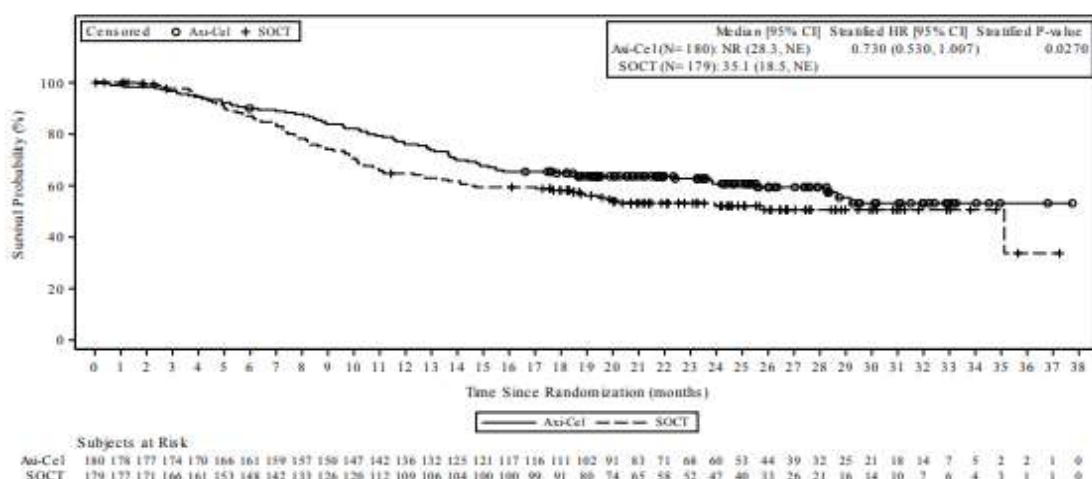


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global (população FAS)

Fonte: Extraído de Ref.5

Uma proporção de doentes inicialmente aleatorizados para o braço SOCT (100 em 179) foi tratada subsequentemente com terapia celular. Para colmatar o efeito de confundimento na medida de resultados de sobrevivência global, associado ao *crossover* da terapêutica, foram conduzidas análises de sensibilidade pré-especificadas em protocolo.

O resultado da análise com base no modelo RPSFT revelou uma redução de 42% no risco de morte associado a axi-cel comparativamente a SOCT (HR=0,580; IC 95%: 0,416 a 0,809, $p=0,0006$). O resultado da análise com base no modelo IPCW foi igualmente favorável ao tratamento com axi-cel (HR=0,695; IC 95%: 0,461 a 1,049).

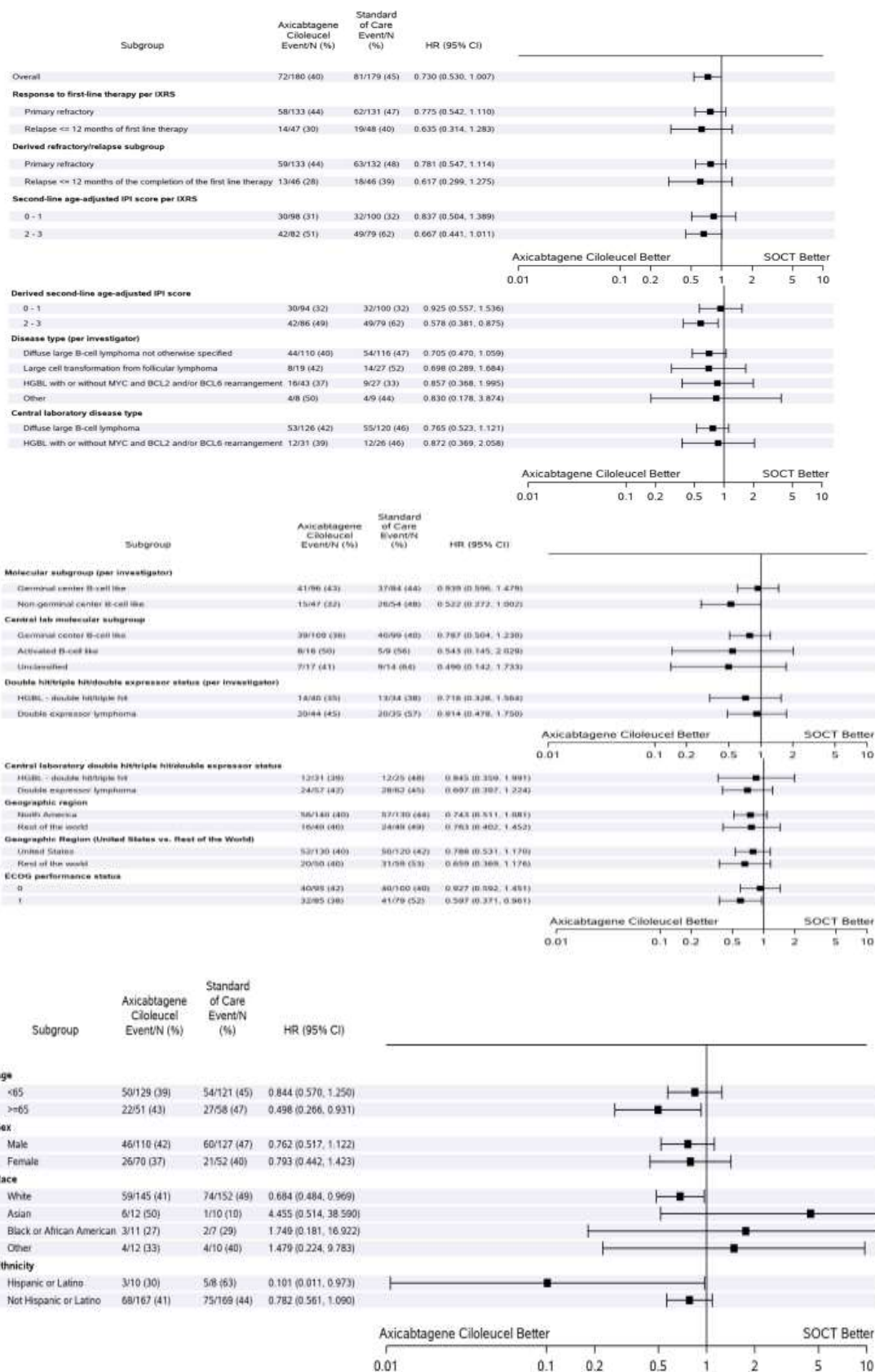


Figura 5. Gráficos de Forest-Plot para a sobrevivência global (análise de subgrupos)

Fonte: Extraído de Ref.5

Foi efetuada uma análise adicional de OS⁶, que incluiu os 14 doentes que, à data da análise interina da OS, tinham descontinuado o estudo ou sido perdidos para seguimento, retirado o consentimento ou retirados pelo investigador. Foi identificada informação adicional de 8 doentes, dos quais 4 doentes (no braço SOC) tinham morrido anteriormente à análise interina da OS e 4 doentes (n=1 no braço axi-cel e n=3 no braço SOC) permaneciam vivos à data.

A estimativa do tempo mediano de OS também não foi alcançada no braço axi-cel (IC 95%: 28,3 a NE), e diminuiu no braço SOCT, sendo de 25,7 meses (IC 95%: 17,6 a NE). A comparação entre braços de tratamento associou o tratamento com axi-cel a uma redução de 29,2% no risco de morte comparativamente a SOCT (HR=0,708; IC 95%: 0,515; 0,972, p=0,0159), com o valor-p associado a ultrapassar o valor de alfa unilateral atualizado (0,0044).

As taxas de sobrevivência global estimadas, foram superiores a partir dos 6 meses no braço axi-cel face a SOCT (90,0% vs. 85,2%) e posteriormente ao longo do tempo, com a maior diferença aos 36 meses (53,2% vs. 33,3%, respetivamente).

Análise primária do parâmetro sobrevivência global⁷

O titular de AIM submeteu o resultado da análise primária para sobrevivência global. A data da análise primária do parâmetro sobrevivência global correspondeu a um tempo mediano de seguimento desde a aleatorização até à data de *cut-off* (25 de janeiro de 2023) de 47,2 meses (intervalo: 39,8 a 60,0 meses).

Nesta data foi observada a ocorrência de um valor inferior ao estimado (N=210) de eventos sobrevivência global, tendo sido recalculado o limite de eficácia para a análise primária de OS com base nos números reais de eventos observados (N = 177), para um valor de p-unilateral de 0,0249.

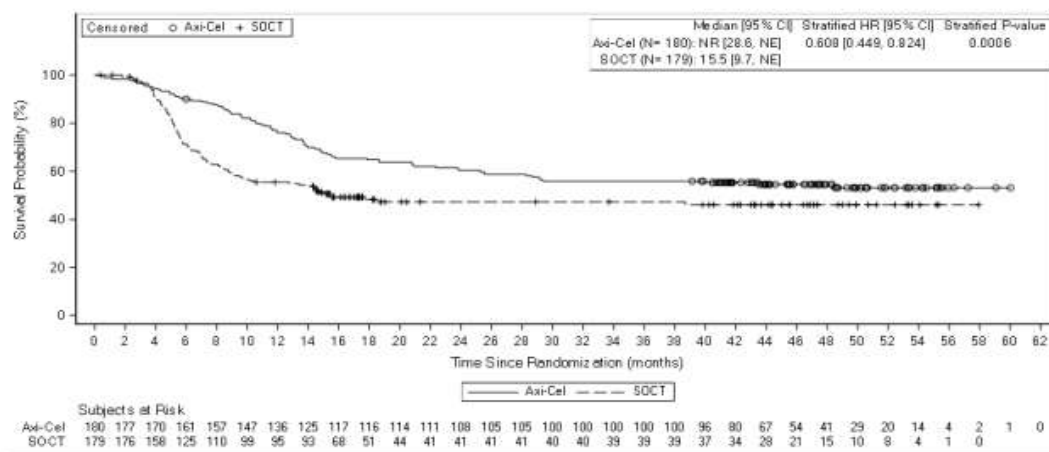


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier no ensaio clínico ZUMA-7 (população FAS; data de cut-off: 25 de janeiro de 2023)

Fonte: Extraído da Ref.7

O número de eventos não permitiu alcançar o tempo mediano de sobrevivência global no braço axicabtagene ciloleucel (IC 95%: 28,6 a NE), tendo sido de 31,1 meses (IC 95%: 17,1 a NE) para o braço de tratamento SOCT (HR=0,726; IC 95%: 0,540 a 0,977; p=0,0168), com uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento.

O resultado da análise com base no modelo RPSFT revelou uma redução de 57% no risco de morte associado a axi-cel comparativamente a SOCT (HR=0,608; IC 95%: 0,449 a 0,824). O resultado da análise com base no modelo IPCW foi igualmente favorável ao tratamento com axi-cel (HR=0,633; IC 95%: 0,409 a 0,981).

Qualidade de vida (QVRS) – crítica

A qualidade de vida dos doentes foi avaliada utilizando os instrumentos de autoreporte EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L, na população de doentes que efetuou a avaliação no basal e com, pelo menos, uma avaliação posterior válida, num total de 296 doentes (165 doentes no braço axi-cel e 131 doentes no braço SOCT).

As pontuações médias registadas no basal foram comparáveis entre os braços de tratamento axi-cel e SOCT, tanto na escala global de saúde (68,6 vs. 70,1 pontos, respetivamente), como na subescala de função física (83,5 vs. 85,3 pontos, respetivamente).

Os valores reportados na escala da função física (EORTC QLQ-C30) diminuíram face ao basal em ambos os braços na primeira avaliação (dia 50) efetuada após início da administração da terapêutica. Na avaliação do dia 100, a diferença entre braços foi clinicamente significativa ao nível das diferenças face ao basal (diferença=18,1 pontos; IC 95%: 12,3 a 23,9; $p<0,0001$). No braço axi-cel, os valores médios reportados alcançaram ou ultrapassaram as pontuações do basal na avaliação do dia 150, um limiar alcançado na avaliação do mês 12 no braço SOCT.

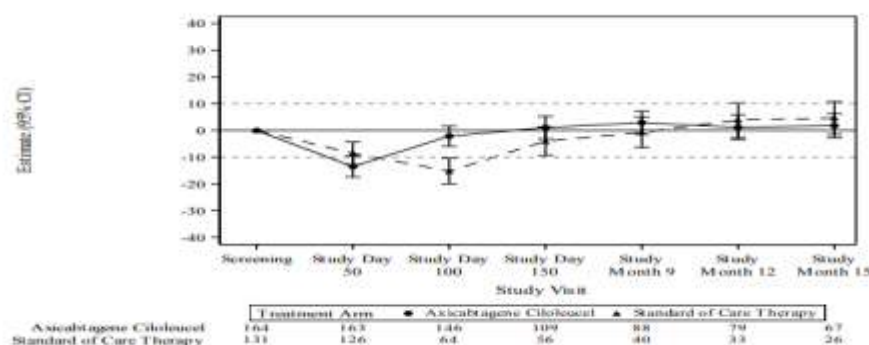


Figura 7. Evolução na pontuação EORTC QLC-C30 entre intervenções no estudo ZUMA-7

Fonte: Extraído de Ref.5

Relativamente à escala EQ-5D-5L no basal não se registaram diferenças de pontuação entre braços de tratamento, tanto na VAS (72,4 para axi-cel e 74,4 pontos para SOCT) como na escala de utilidades (0,803 vs. 0,799 pontos, respetivamente).

Relativamente à VAS, após a avaliação no basal, verificou-se uma diminuição das pontuações em ambos os braços na primeira avaliação, seguida de um aumento no braço axi-cel e de uma diminuição marcada no braço SOCT, tendo resultado numa diferença clinicamente significativa nas diferenças médias entre tratamentos nas avaliações do dia 100 (diferença=13,7; IC 95%: 8,5 a 18,8, $p<0,0001$) e dia 150 (diferença=11,3; IC 95%: 5,4 a 17,1, $p=0,0004$). Na avaliação ao mês 9 e posteriores ambos os braços apresentaram valores acima do basal e sem diferença com significado clínico.

Nas observações efetuadas através da escala de utilidades do EQ-5D-5L, verificou-se, uma diminuição dos valores médios reportados em ambos os braços na avaliação do dia 50. Posteriormente, os valores aumentaram e superaram os valores basais no braço axi-cel e diminuíram no braço SOCT, resultando numa diferença clinicamente significativa na avaliação do dia 100 (diferença=0,081; IC 95%: 0,024 a 0,138, $p=0,0112$), sem diferenças significativas nas avaliações posteriores.

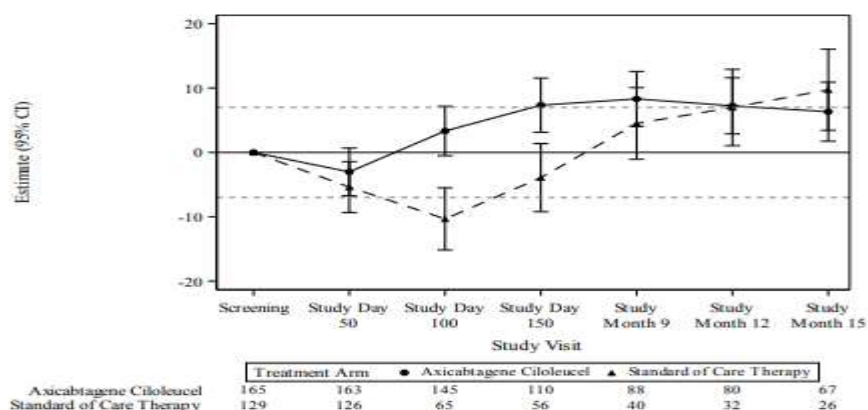


Figura 8. Diferença em relação ao valor no basal segundo escala EQ-5D-5L VAS e evolução ao longo de seguimento no estudo ZUMA-7

Fonte: Extraído de Ref.5

Sobrevivência Livre de Progressão (PFS) – importante

A sobrevivência livre de progressão foi uma medida de resultado secundária do estudo, definida como o período de tempo desde a aleatorização até ocorrência de progressão da doença, confirmada pelo investigador, ou morte. Foram censurados os doentes sem eventos e que receberam terapêutica posterior para o linfoma, incluindo TACE e alotransplante, no braço axi-cel.

À data da análise primária, a proporção de doentes com eventos PFS foi menor no braço axi-cel comparativamente a SOCT (53% vs. 58%, respetivamente), com tempos medianos estimados de PFS de 14,7 e 3,7 meses, HR=0,404 (0,311 a 0,525). As diferenças observadas entre braços de tratamento traduzem-se numa redução de 51% no risco de progressão ou morte nos doentes tratados com axi-cel, comparativamente ao SOCT (HR=0,490; IC 95%: 0,368 a 0,652, $p<0,0001$). Na análise de sensibilidade efetuada por BCA, os resultados favoreceram o tratamento com axi-cel (HR=0,562; IC 95%: 0,414 a 0,762).

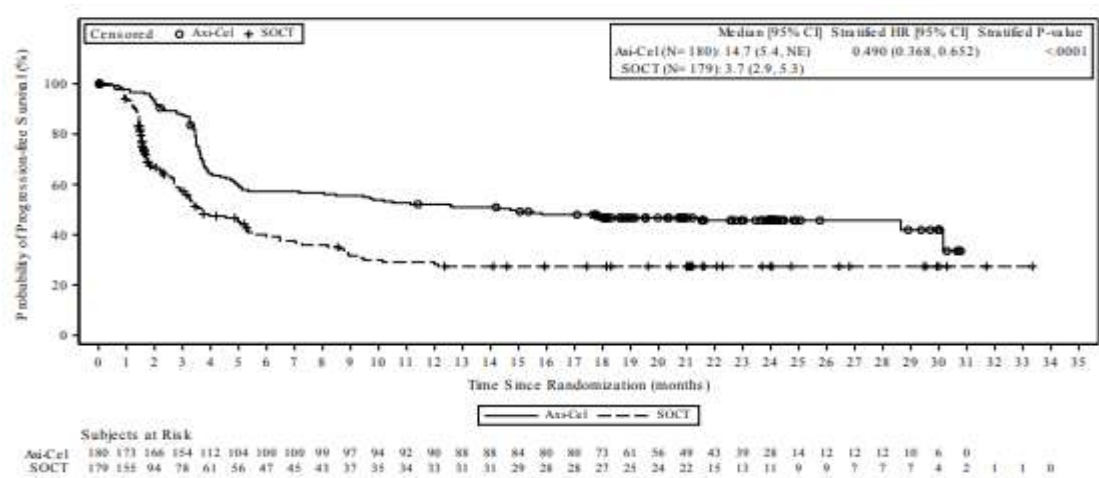


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão até 33 meses de seguimento

Fonte: Extraído de Ref.5

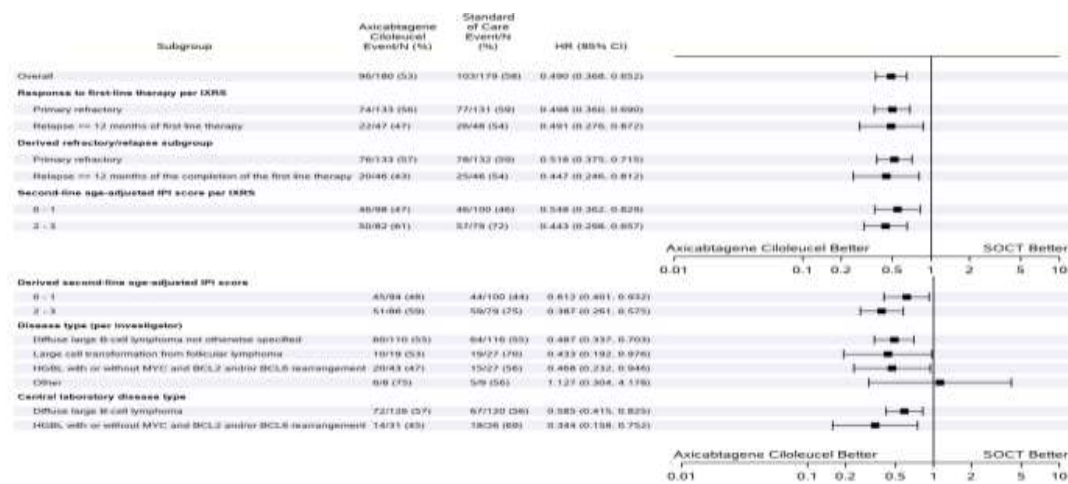


Figura 10. Forest plot dos resultados de PFS por principais grupos de características clínicas

Fonte: Extraído de Ref.5

Sobrevivência livre de eventos (EFS) – importante

Foram identificados 104 eventos EFS no braço axi-cel (58%) e 144 no braço SOCT (80%), com tempos medianos de EFS de 8,3 para axi-cel e 2,0 meses para SOCT, HR=0,398 (0,308 a 0,514); p<0,0001. Os resultados foram consistentemente favoráveis a axi-cel em todos os subgrupos clínicos analisados.

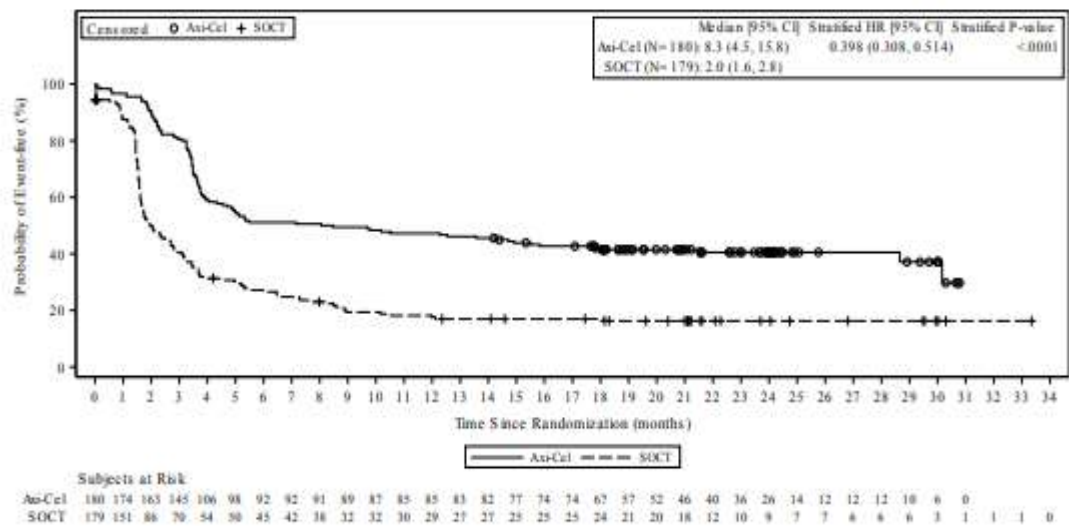


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de EFS (avaliação central - população FAS)

Fonte: Extraído de Ref.5

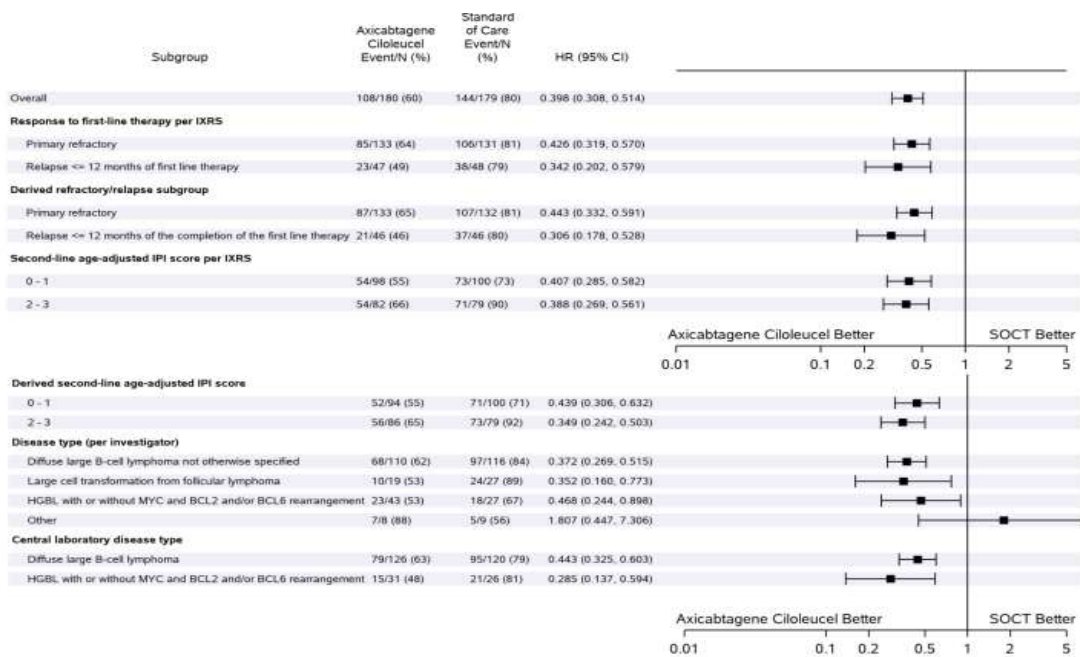


Figura 12. Gráficos de Forest plot dos resultados de EFS nos principais subgrupos clínicos

Fonte: Extraído de Ref.5

Taxa de resposta objetiva (ORR) – importante

À data da análise primária, verificou-se que 83% dos doentes do braço axi-cel alcançaram resposta global, enquanto 50% de doentes atingiram esta resposta no braço SOCT (diferença absoluta de 33,1%; OR=5,31; IC 95%: 3,08 a 8,90, p<0,0001). Esta diferença foi relacionada exclusivamente com a maior

taxa de resposta completa de axi-cel face ao SOCT (65% vs. 32%), dado que as taxas de resposta parcial foram similares (18% em ambos os braços).

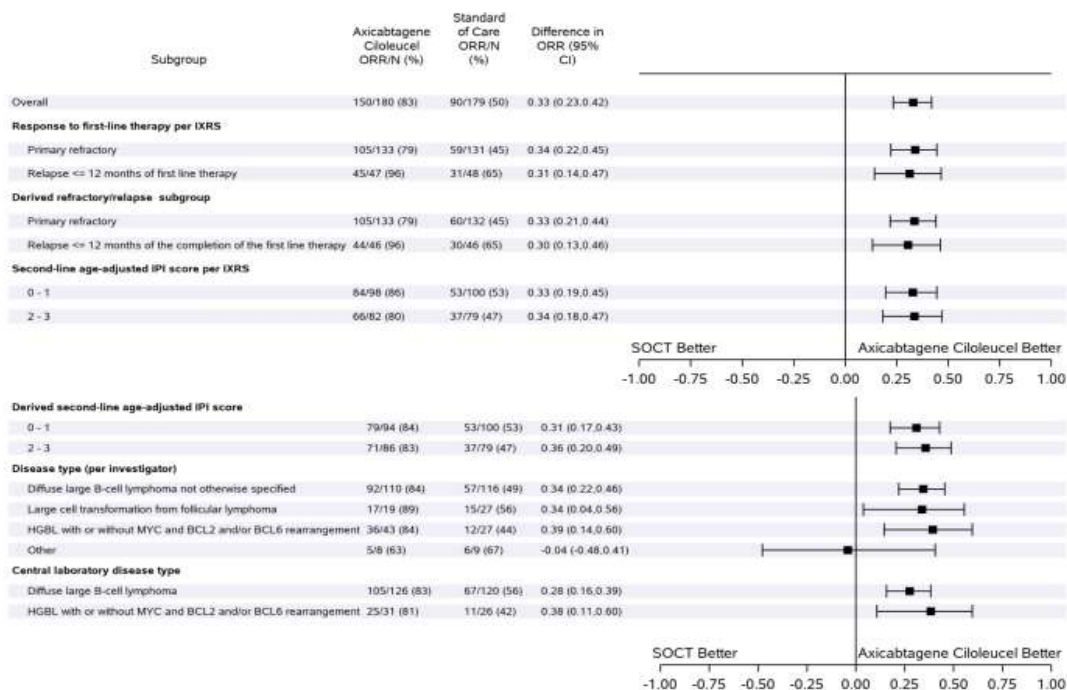


Figura 13 – Gráficos de Forest plot dos resultados para taxa de resposta objetiva nos principais subgrupos clínicos

Fonte: Extraído de Ref.5

Tabela 7. Resultados de eficácia das medidas primárias e secundárias avaliadas no estudo ZUMA-7

	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180)	Standard of Care (N = 179)
Primary Endpoint		
EFS, by central assessment		
Events, n (%)	108 (60)	144 (80)
Censored, n (%)	72 (40)	35 (20)
Stratified HR (95% CI), log-rank p-value	0.398 (0.308, 0.514), <.0001	NA
KM median EFS time (95% CI) (months)	8.3 (4.5, 15.8)	2.0 (1.6, 2.8)
Min, Max EFS time (months)	0, 31+	0+, 33+
Event-free rate, % (95% CI) by KME		
12 months	47.2 (39.8, 54.3)	17.6 (12.3, 23.6)
24 months	40.5 (33.2, 47.7)	16.3 (11.1, 22.2)
Key Secondary Endpoints		
ORR, by central assessment		
Objective responders (CR + PR), n (%), (95% CI)	150 (83), (77.1, 88.5)	90 (50), (42.7, 57.8)
Difference in ORR, % (95% CI), stratified CMH test p-value	33.1 (23.2, 42.1), <.0001	-
5.31 (95% CI: 3.08, 8.90)	5.31 (95% CI: 3.08, 8.90)	-
CR, n (%), (95% CI)	117 (65), (57.6, 71.9)	58 (32), (25.6, 39.8)
OS		
Death from any cause, n (%)	72 (40)	81 (45)
Alive, n (%),	108 (60)	98 (55)
Stratified HR (95% CI), log-rank p-value	0.730 (0.530, 1.007), 0.027	NA
KM median (95% CI) OS time (months)	NR (28.3, NE)	35.1 (18.5, NE)
Min, Max OS time (months)	1, 38+	0+, 37+
Survival rate % (95% CI) by KME		
12 months	76.0 (69.1, 81.6)	64.7 (57.0, 71.4)

24 months	60.7 (52.8, 67.7)	52.1 (44.0, 59.5)
Additional Secondary Endpoints		
EFS, by investigator assessment		
Events, n (%)	103 (57)	140 (78)
Censored, n (%)	77 (43)	39 (22)
Stratified HR (95% CI)	0.404 (0.311, 0.525)	NA
KM median EFS time (95% CI) (months)	10.8 (5.0, 28.6)	2.3 (1.7, 3.1)
Min, Max EFS time (months)	0, 31+	0+, 33+
Event-free rate, % (95% CI) by KME		
12 months	49.4 (42.0, 56.5)	20.1 (14.5, 26.4)
24 months	43.3 (35.8, 50.5)	19.5 (13.9, 25.7)
PFS, by investigator assessment		
Events, n (%)	96 (53)	103 (58)
Censored, n (%)	84 (47)	76 (42)
Stratified HR (95% CI), log-rank p-value	0.490 (0.368, 0.652), <.0001	NA
KM median PFS time (95% CI) (months)	14.7 (5.4, NE)	3.7 (2.9, 5.3)
Min, Max PFS time (months)	0+, 31+	0+, 33+
Event-free rate, % (95% CI) by KME		
12 months	52.1 (44.4, 59.2)	28.2 (20.8, 36.2)
24 months	45.7 (38.1, 53.0)	27.4 (20.0, 35.3)
DOR, by central assessment		
Objective responders, n	150	90
Events, n (%)	66 (44)	37 (41)
Censored, n (%)	84 (56)	53 (59)
Stratified HR (95% CI), log-rank p-value	0.736 (0.488, 1.108), 0.0695	NA
KM median (95% CI) DOR (months)	26.9 (13.6, NE)	8.9 (5.7, NE)
Min, Max DOR (months)	0+, 29+	0+, 32+
Event-free rate, % (95% CI) by KME		
12 months	60.9 (52.4, 68.4)	47.6 (35.2, 58.9)
24 months	54.0 (45.1, 62.0)	45.6 (33.2, 57.1)
mEFS		
Events, n (%)	104 (58)	144 (80)
Censored, n (%)	76 (42)	35 (20)
Stratified HR (95% CI), log-rank p-value	0.376 (0.290, 0.487), <.0001	NA
KM median (95% CI) mEFS time (months)	10.3 (5.0, 21.5)	2.0 (1.6, 2.8)
Min, Max mEFS time (months)	0, 31+	0+, 33+
Event-free rate, % (95% CI) by KME		
12 months	49.4 (42.0, 56.5)	17.6 (12.3, 23.6)
24 months	42.7 (35.3, 49.9)	16.3 (11.1, 22.2)

Fonte: Extraído de Ref.5

Segurança

De acordo com o protocolo, a análise de segurança foi efetuada na população PAS, que compreendeu todos os doentes que receberam a perfusão de axi-cel ou, pelo menos, uma administração da quimioterapia (QT) de resgate, num total de 170 doentes no braço axi-cel e 168 doentes no braço SOCT.

Na população PAS, 35% dos doentes no braço axi-cel efetuaram terapêutica *bridging* com corticosteroides. Posteriormente, a generalidade dos doentes, receberam a dose total planeada ($\pm 10\%$) de QT de depleção linfocitária (97% dos doentes), assim como a dose planeada ($\pm 10\%$) de axi-cel (2 x 106 células/kg) (98% dos doentes). No braço SOCT, 90% dos doentes efetuaram 2 a 3 ciclos de QT de resgate, com os restantes a realizaram pelo menos um ciclo. Do conjunto de doentes que completaram o tratamento com QT e que obtiveram resposta clínica, 62 doentes (37%) realizaram HDT + TAPH.

Mortalidade relacionada com o tratamento - crítica

Registaram-se 7 mortes (4%) no braço axi-cel e 2 mortes (1%) no braço SOCT por eventos adversos (EA), excluindo os eventos causados por progressão da doença. Destas, 2 mortes em cada um dos braços de tratamento (1%) foram classificadas como estando relacionadas com o tratamento.

No braço axi-cel, uma morte foi causada por leucoencefalopatia multifocal progressiva ocorrida 207 dias após a administração da terapêutica, tendo sido relacionada com a QT de depleção linfocitária; uma morte causada pela reativação da hepatite B ocorrida 422 dias após a administração da terapêutica, relacionada com axi-cel.

No braço SOCT, ocorreu uma morte por paragem cardíaca ocorrida 146 dias após início da terapêutica e uma morte causada pela síndrome da dificuldade respiratória aguda ocorrida 161 dias após início da terapêutica, ambas relacionada com HDT.

Eventos adversos grau 3-4 – crítica

A incidência de eventos adversos de grau ≥ 3 foi de 91% no braço axi-cel e de 83% no braço SOCT. Os EA de grau 3-4 mais frequentes, em ambos os braços, foram alterações hematológicas variadas, afetando individualmente menos de 50% dos doentes em cada um dos braços. No braço axi-cel, os cinco EA mais frequentes ($\geq 10\%$ doentes) foram neutropenia (43%), anemia (30%), decréscimo na contagem de neutrófilos (29%) e de leucócitos (25%) e hipofosfatémia (18%). No braço SOCT, os EA mais frequentes consistiram em anemia (39%), decréscimo na contagem de plaquetas (36%) e de neutrófilos (28%), neutropenia febril (27%) e trombocitopenia (22%).

A incidência de EA graves foi similar entre braços de tratamento, tendo sido registados em 50% dos doentes do braço axi-cel e 46% dos doentes do braço SOCT. Os EA graves mais frequentes no braço axi-cel foram, febre (16%), encefalopatia (10%) e hipotensão, e no braço SOCT neutropenia febril (13%), lesão renal aguda e febre (ambos em 5% dos doentes).

Eventos adversos - importante

Todos os doentes, em cada um dos braços, sofreram pelo menos um EA. Relativamente ao braço axi-cel, os EA mais frequentes foram a febre (93%), neutropenia e hipotensão (ambas com 44%), anemia,

fadiga e diarreia (todas com 42%). No braço SOCT, os EA mais frequentes foram náusea (69%), anemia (54%), fadiga (52%), diarreia (39%), decréscimo na contagem de plaquetas (38%) e obstipação (35%).

No braço axi-cel foi reportado Síndrome de libertação de citocinas (SLC) em 92% dos doentes e EA neurológicos em 60%, na sua maioria de grau 1 ou 2. A gestão destes eventos incluiu o recurso à administração de tocilizumab e corticosteroides.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Em termos de eficácia comparativa, axicabtagene ciloleucel, em comparação com tratamento padrão, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de eventos e taxa de resposta objetiva, e não mostrou benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança.

Sobrevivência global

À data da análise interina da OS tinham ocorrido 153 eventos sobrevivência global, com 72 mortes no braço axi-cel (40%) não tendo sido alcançado o tempo mediano de OS (IC 95%: 28,3 a não estimável [NE]). No braço SOCT ocorreram 81 mortes (45%), com um tempo mediano de OS de 35,1 meses (IC 95%: 18,5 a NE). O tratamento com axi-cel associou-se a uma redução de risco não significativa comparativamente a SOCT ((HR=0,730; IC 95%: 0,530 a 1,007; $p<0,027$).

A análise primária de OS, planeada após a ocorrência de 210 mortes e até um máximo de 5 anos após a aleatorização do primeiro doente, correspondeu a um tempo mediano de seguimento desde a aleatorização até à data de *cut-off* (25 de janeiro de 2023) de 47,2 meses (intervalo: 39,8 a 60,0 meses).

O número de eventos não permitiu alcançar o tempo mediano de sobrevivência global no braço axicabtagene ciloleucel (IC 95%: 28,6 a NE), tendo sido de 31,1 meses (IC 95%: 17,1 a NE) para o braço

de tratamento SOCT (HR=0,726; IC 95%: 0,540 a 0,977; p=0,0168), com uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento.

Consequentemente, foi demonstrado o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel *versus* SOCT, em relação a sobrevivência global.

Qualidade de vida

Os valores reportados na escala da função física (EORTC QLQ-C30) diminuíram face ao basal em ambos os braços na primeira avaliação (dia 50) efetuada após início da administração da terapêutica. Na avaliação do dia 100, a diferença entre braços foi clinicamente significativa ao nível das diferenças face ao basal (diferença=18,1 pontos; IC 95%: 12,3 a 23,9; p<0,0001).

Relativamente à VAS, após a avaliação no basal, verificou-se uma diminuição das pontuações em ambos os braços na primeira avaliação, seguida de um aumento no braço axicabtagene ciloleucel e de uma diminuição marcada no braço SOCT, tendo resultado numa diferença clinicamente significativa nas diferenças médias entre tratamentos nas avaliações do dia 100 (diferença=13,7; IC 95%: 8,5 a 18,8, p<0,0001) e dia 150 (diferença=11,3; IC 95%: 5,4 a 17,1, p=0,0004). Na avaliação ao mês 9 e posteriores ambos os braços apresentaram valores acima do basal e sem diferença com significado clínico.

Nas observações efetuadas através da escala de utilidades do EQ-5D-5L, verificou-se, uma diminuição dos valores médios reportados em ambos os braços na avaliação do dia 50. Posteriormente, os valores aumentaram e superaram os valores basais no braço axi-cel e diminuíram no braço SOCT, resultando numa diferença clinicamente significativa na avaliação do dia 100 (diferença=0,081; IC 95%: 0,024 a 0,138, p=0,0112), sem diferenças significativas nas avaliações posteriores.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel *versus* SOCT, em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência Livre de Progressão

À data da análise primária, a proporção de doentes com eventos sobrevivência livre de progressão foi menor no braço axicabtagene ciloleucel comparativamente a SOCT (53% vs. 58%, respetivamente), com tempos medianos estimados de PFS de 14,7 e 3,7 meses, HR=0,404 (0,311 a 0,525), com uma redução

de 51% no risco de progressão ou morte (HR=0,490; IC 95%: 0,368 a 0,652, $p<0,0001$). Na análise de sensibilidade efetuada pelo BCA, os resultados favoreceram o tratamento com axicabtagene ciloleucel (HR=0,562; IC 95%: 0,414 a 0,762).

Consequentemente, foi demonstrado o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel versus SOCT, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Sobrevivência livre de eventos

Foram identificados 104 eventos sobrevivência livre de eventos no braço axicabtagene ciloleucel (58%) com um tempo mediano de 8,3 meses e 144 no braço SOCT (80%) com um tempo mediano de 2,0 meses, HR=0,398 (0,308 a 0,514); $p<0,0001$. Os resultados foram consistentemente favoráveis a axicabtagene ciloleucel em todos os subgrupos clínicos analisados.

Consequentemente, foi demonstrado o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel versus SOCT, em relação a sobrevivência livre de eventos.

Taxa de resposta objetiva

À data da análise primária, verificou-se que 83% dos doentes do braço axicabtagene ciloleucel alcançaram resposta global, enquanto 50% de doentes atingiram esta resposta no braço SOCT (diferença absoluta de 33,1%; OR=5,31; IC 95%: 3,08 a 8,90, $p<0,0001$).

Consequentemente, foi demonstrado o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel versus SOCT, em relação a taxa de resposta objetiva.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Registaram-se 7 mortes (4%) no braço axi-cel e 2 mortes (1%) no braço SOCT por eventos adversos, excluindo os eventos causados por progressão da doença. Destas, 2 mortes em cada um dos braços de tratamento (1%) foram classificadas como estando relacionadas com o tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel versus SOCT, em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

Eventos adversos grau 3-4

A incidência de eventos adversos de grau 3-4 foi de 91% no braço axicabtagene ciloleucel e de 83% no braço SOCT. No braço axicabtagene ciloleucel, os cinco eventos adversos mais frequentes ($\geq 10\%$ doentes) foram neutropenia (43%), anemia (30%), decréscimo na contagem de neutrófilos (29%) e de leucócitos (25%) e hipofosfatemia (18%) e no braço SOCT, anemia (39%), decréscimo na contagem de plaquetas (36%) e de neutrófilos (28%), neutropenia febril (27%) e trombocitopenia (22%).

A incidência de EA graves foi similar entre braços de tratamento, tendo sido registrados em 50% dos doentes do braço axicabtagene ciloleucel e 46% dos doentes do braço SOCT. Os EA graves mais frequentes no braço axi-cel foram, febre (16%), encefalopatia (10%) e hipotensão, e no braço SOCT neutropenia febril (13%), lesão renal aguda e febre (ambos em 5% dos doentes).

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel versus SOCT, em relação a eventos adversos grau 3-4.

Eventos adversos

Todos os doentes, em cada um dos braços, sofreram pelo menos um EA. Relativamente ao braço axi-cel, os EA mais frequentes foram a febre (93%), neutropenia e hipotensão (ambas com 44%), anemia, fadiga e diarreia (todas com 42%). No braço SOCT, os EA mais frequentes foram náusea (69%), anemia (54%), fadiga (52%), diarreia (39%), decréscimo na contagem de plaquetas (38%) e obstipação (35%).

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de axicabtagene ciloleucel versus SOCT, em relação a eventos adversos

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como moderada pela não ocultação e magnitude do dado crítico, nomeadamente de sobrevivência global.

A qualidade global da evidência foi classificada moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Para suportar o benefício na indicação de interesse, o TAIM submeteu dois estudos, o estudo ALYCANTE (NCT04531046)³ e o estudo ZUMA-7⁴.

O estudo ALYCANTE (NCT04531046) é um ensaio clínico de fase 2, multicêntrico, sem ocultação e de braço único, em doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidivaram no período de até 12 meses após a conclusão de quimioimunoterapia de primeira linha ou que eram refratários à mesma, e que não eram elegíveis para transplante autólogo (TAPH).

O estudo ALYCANTE por ser um estudo de braço único, não comparativo, foi considerado não relevante para a presente avaliação.

A evidência comparativa necessária para a avaliação da intervenção na indicação provém do estudo ZUMA-7, um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico e sem ocultação, efetuado numa população de doentes adultos com LDGCB e LCBAG que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da

quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma e com intenção de prosseguir para TAPH.

Trata-se de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico e sem ocultação, com o objetivo de avaliar a eficácia de axicabtagene ciloleucel quando comparado com terapêutica *padrão* (*standard of care therapy* - SOCT). A inexistência de ocultação introduz um risco de impacto em diversos tipos de vieses ao longo do ensaio. São descritos, em diferentes momentos, resultados que dependeram da avaliação do investigador, o que poderia estar comprometido dada a não ocultação, no entanto, com os objetivos de assegurar a qualidade da evidência e grau de certeza nos resultados, e minimizar o viés, foi efetuada uma avaliação a nível central e de forma oculta por revisores independentes (*blinded central assessment*, BCA) para os parâmetros sobrevivência livre de eventos (parâmetro primário do estudo), taxa de resposta objetiva e duração da resposta. . Metodologicamente não se identificaram diferenças nas populações em estudo e foram realizadas análises de sensibilidade para várias variáveis.

A medida de resultado primária do estudo foi a sobrevivência livre de eventos, uma medida de eficácia considerada importante, mas não crítica. As medidas críticas foram analisadas como objetivos secundários ou exploratórios.

Sobrevivência global (crítica): à data da análise primária para o parâmetro sobrevivência global a comparação entre tratamentos associou o tratamento com axicabtagene-ciloleucel a uma redução do risco significativa comparativamente a SOCT (HR=0,726; 0,540 a 0,977; p=0,0168). O limiar superior abaixo do qual deve estar o intervalo de confiança a 95%, do risco relativo, é de 0,977, existindo uma melhoria moderada e não apenas marginal na medida de avaliação de benefício, em relação ao comparador.

Qualidade de vida (crítica): a variação da pontuação nas diversas escalas referentes a qualidade de vida foi semelhante. Partindo de valores semelhantes no basal, registaram-se melhores resultados no grupo sujeito a axicabtagene-ciloleucel, com significado clínico e estatístico, entre os dias 100 e 150, sendo que acima deste período os resultados não apresentam diferença clínica relevante entre os dois grupos de estudo.

Sobrevivência livre de progressão (importante): à data da análise primária, a proporção de doentes com eventos de PFS registada foi menor no braço axicabtagene-ciloleucel comparativamente a SOCT (57% vs. 78%, respetivamente) com $HR=0,404$ (0,311 a 0,525). Foram estimados tempos medianos de PFS de 14,7 e 3,7 meses (respetivamente para axicabtagene-ciloleucel vs. SOCT) com $HR=0,490$ (0,368 a 0,652; $p<0,0001$).

Sobrevivência livre de eventos (importante): identificaram-se 104 eventos no braço axi-cel (58%) e 144 no braço SOCT (80%) com $HR=0,376$ (0,290 a 0,487); $p<0,0001$.

Taxa de resposta global: à data da análise primária, verificou-se que 83% dos doentes do braço axicabtagene-ciloleucel alcançaram resposta global, enquanto 50% dos doentes atingiram esta resposta no braço SOCT (diferença absoluta de 33,1%; $OR=5,31$; IC 95%: 3,08 a 8,90, $p<0,0001$). Esta diferença foi relacionada com a maior taxa de resposta completa de axicabtagene-ciloleucel face ao SOCT (65% vs. 32%); as taxas de resposta parcial foram similares (18% em ambos os braços).

A nível de segurança, e atendendo às medidas consideradas, identificou-se um perfil global de segurança comparável ainda que a caracterização de frequência de eventos adversos fosse diferente consoante os braços de intervenção.

Os requisitos para a apresentação de Relatórios periódicos de segurança (RPS) para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto no RCM.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analizou-se o benefício adicional de “*axicabtagene ciloleucel (Yescarta) para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma*”.

Considerou-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado menor de axicabtagene ciloleucel face ao comparador R-ICE ou R-DHAP ou R-ESHAP e TAPH.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- A evidência comparativa necessária para a avaliação da intervenção na população elegível para TAPH provém do estudo ZUMA-7, um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico e sem ocultação, efetuado numa população de doentes adultos com LDGCB e LCBAG que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma e com intenção de prosseguir para TAPH. Em comparação com tratamento padrão, axicabtagene ciloleucel mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de eventos e taxa de resposta objetiva, e não mostrou benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança.
- À data da análise primária de OS tinham ocorrido 177 eventos sobrevivência global. O número de eventos não permitiu alcançar o tempo mediano de sobrevivência global no braço axicabtagene ciloleucel (IC 95%: 28,6 a NE), tendo sido de 31,1 meses (IC 95%: 17,1 a NE) para o braço de tratamento SOCT. O tratamento com axi-cel associou-se a uma redução de risco significativa comparativamente a SOCT ((HR=0,726; IC 95%: 0,540 a 0,977; p=0,0168).
- A variação da pontuação nas diversas escalas referentes a qualidade de vida foi semelhante. Partindo de valores semelhantes no basal, registaram-se melhores resultados no grupo sujeito a axicabtagene-ciloleucel, com significado clínico e estatístico, entre os dias 100 e 150. Acima deste período os resultados não apresentam diferença clínica relevante entre os dois grupos de estudo.
- A nível de segurança, e atendendo às medidas consideradas, identificou-se um perfil global de segurança comparável ainda que a caracterização de frequência de eventos adversos fosse diferente consoante os braços de intervenção.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Yescarta (axicabtagene ciloleucel) no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma.

O comparador considerado foi *standard of care therapy* (SOCT), que considera os regimes de 2ª linha mais utilizados integrando o rituximab: ifosfamida, carboplatina e etoposido (R-ICE); dexametasona, cisplatina e citarabina (R-DHAP); etoposido, metilprednisolona, citarabina em alta dose e cisplatina (R-ESHAP). O comparador corresponde ao utilizado no ensaio pivotal da submissão para a subpopulação de doentes elegíveis para TAPH (estudo ZUMA-7), que está na base das conclusões de avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (maio 2023).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo ZUMA-7 e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2023).

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante dos doentes (43 anos). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência particionada (partSA), com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência Livre de Eventos (*Event free Survival*, EFS), sobrevivência Pós-evento (*Post-event survival*, PES) e estágio absorvente “Morte”. A cada ciclo (mensal), são imputados os custos e as utilidades associadas a cada estadio ponderados de acordo com a percentagem de doentes no estadio. Foi aplicada a correção de meio ciclo a consequências e custos.

De acordo com a definição de EFS no estudo ZUMA-7, a transição dos doentes para o estadio PES corresponde à ocorrência de progressão da doença ou ao início de terapêutica subsequente. Em qualquer dos estadios, os doentes podem transitar para o estadio morte. A proporção de doentes no estadio PES resulta da diferença entre a proporção de doentes vivos e a proporção de doentes em EFS. O estadio PES pode ser desagregado utilizando a curva de *Time To Next Treatment* (TTNT) de forma a estimar o tempo em PES prévio ao início da terapêutica subsequente.

Foi adotada uma abordagem de modelo de Mistura com Fração de Cura, que assume dois grupos de doentes: sobreviventes em EFS de longo-prazo e doentes que sofrem progressão da doença. A percentagem de cura é estimada no modelo de Mistura com Fração de Cura. Os sobreviventes em EFS de longo-prazo são considerados curados e ficam sujeitos à probabilidade de morte da população geral. A progressão da população “não curada” foi modelada com base nas curvas paramétricas habituais. Assim, considerando a proporção de doentes “curados” em cada braço de tratamento, a sobrevivência da população global corresponde à sobrevivência média ponderada dos doentes “curados” e dos doentes “não curados”.

O efeito de tratamento de Axi-cel e de SOCT foi avaliado em termos de OS (HR 0,73 (0,54 a 0,98)), de EFS (HR 0,42 (0,33 a 0,55)) e de TTNT (HR 0,45 (0,35 a 0,58)) por via de modelos de Mistura com Fração de Cura aplicados aos dados do ensaio ZUMA-7, que serviram para extrapolar estas curvas no tempo. Os métodos de avaliação de ajustamento foram os usuais, considerando a validação visual e critérios AIC/BIC.

O modelo considerou os eventos adversos (EA) observados no ensaio ZUMA-7 com grau ≥ 3 em qualquer um dos braços de tratamento. Nota-se que a incidência de AEs no ramo Axi-cel foi superior ao do observado no braço SOCT.

Os dados de qualidade de vida utilizados no modelo foram obtidos via ensaio ZUMA-7, embora a maioria dos dados disponíveis sejam relativos ao estadió EFS. A evidência em qualidade de vida de ZUMA-7, foi complementada por informação recolhida no ensaio ZUMA-1, em que foi avaliada a utilização de Axi-cel em doentes com LDGCB em terceira linha ou posterior, para informar a qualidade de vida dos doentes que tenham progredido. Os dados de ambos os ensaios foram convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas (Ferreira *et al.*, 2019) e estratificadas de acordo com o estadió de saúde.

Considerando a perspetiva do SNS, foram incluídos os custos diretos relativos a: - Custos das terapêuticas; - Custos de tratamento em linhas subsequentes; - Custos associados ao seguimento dos doentes em tratamento; - Custos de eventos adversos; - Custos de fim de vida. Os custos considerados no modelo são relevantes para a análise e consistentes com perspetiva adotada.

A quantificação dos recursos consumidos foi estimada com recurso a um painel de peritos portugueses (implementado em 2022), com peritos claramente identificados. O cálculo dos custos está de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2023) e os RCMs dos medicamentos (posologias, ciclos de tratamento, duração de tratamento).

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão e que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, sendo o RCEI elevado e marcado por incerteza relacionada com a extrapolação de OS e pressupostos de cura. Assim, foi recomendado que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

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

11. Conclusões

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado menor de axicabtagene ciloleucel face ao comparador R-ICE ou R-DHAP ou R-ESHAP e TAPH.

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

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

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (axicabtagene ciloleucel). INFARMED IP. Versão 1.0.

Dossier de avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (LCBAG) que recidiva no período de 12 meses após a conclusão da quimioimunoterapia de primeira linha ou que seja refratário à mesma, Gilead Sciences, Lda. 22 de dezembro de 2022.

ALYCANTE (Axi-Cel in Lymphoma CAR eligible but Non Transplant Eligible); Phase 2, Open-Label Study evaluating Axi-Cel as a 2nd line therapy in patients with Relapsed/Refractory aggressive B-NHL who are ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation; Version 2.1, dated 23-December-2020.

CLINICAL STUDY PROTOCOL, A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7), Original Protocol Date: 22 May 2017, Amendment Number and Date: Amendment #5.1 – USA, 16 September 2020.

PRIMARY ANALYSIS CLINICAL STUDY REPORT, A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7), Report Date 14 September 2021.

ADDENDUM TO THE PRIMARY ANALYSIS CLINICAL STUDY REPORT, A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7), Report Date 03 March 2022.

Kite Pharma, Inc. Summary report of primary analysis of overall survival. 20 March 2023