Relatório Preliminar da COSAÚDE – Tafasitamabe em combinação com Lenalidomida para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo (UAT 137)

No dia 21 de agosto de 2024, na 32ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Tafasitamabe em combinação com Lenalidomida para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo.*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente UNITED MEDICAL LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Federação Nacional de Saúde Suplementar (FENASEG/FENASAÚDE) e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Associação Brasileira de Planos de Saúde /Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (ABRAMGE/SINAMGE) - visto que a submissão está baseada em um estudo clínico de fase II, sem comparador, aberto e MAIC com problemas metodológicos importantes que limitam de modo relevante as conclusões de segurança e eficácia da combinação, com evidência científica de qualidade muito baixa (GRADE), temos posicionamento desfavorável a incorporação neste momento;
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) manifesta parecer favorável;
- Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular ABHH e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 137;

- A Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) não recomenda a incorporação do tafasitamabe para linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário em pacientes não elegíveis ao TCTH autólogo. A evidência clínica principal, estudo L-MIND, apresenta limitações importantes por se tratar de um ensaio clínico fase II, aberto, sem grupo comparador e com alto risco de viés. Os resultados apresentados nesse estudo são incertos e impedem uma análise mais robustas, dadas as barreiras metodológicas apresentadas. Além disso, foram apresentadas comparações indiretas (MAIC) para a comparação com os demais comparadores disponíveis na Saúde Suplementar. De forma que os dados de eficácia do tafasitamabe são de qualidade metodológica muito baixa, havendo incertezas quanto ao benefício do tafasitamabe para os desfechos apresentados. A principal limitação do panorama de evidências apresentado é a ausência de comparação direta entre as demais alternativas disponíveis na Saúde Suplementar. Ainda, as incertezas apontadas no ensaio clínico refletem em uma análise de custo-utilidade limitada, gerando resultado subestimado. A análise de impacto orçamentário apresentada possui premissas frágeis e impacto orçamentário substancial ao sistema. Por fim, as principais agências de ATS internacionais, NICE e CAD, não recomendaram a incorporação da tecnologia;
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação do tafasitamabe no tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante, no Rol da ANS. A recomendação tem como base a alta incerteza das evidências científicas apresentadas acerca da eficácia e segurança da nova tecnologia, para desfechos clínicos relevantes como aumento da sobrevida, aumento da sobrevida livre da doença e qualidade de vida, frente às terapias já incorporadas. Estudos futuros, com desenhos metodológicos mais robustos, talvez venham a demonstrar os alegados benefícios clínicos e econômicos da incorporação, quando poderá então ser rediscutida;
- Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta) manifesta posição favorável à incorporação, endossando o parecer da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH);
- Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (Febrararas) endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 137;
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) acompanha Federação Nacional de Saúde Suplementar (Fenasaude), sendo desfavorável à incorporação;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) acompanhamos posicionamento desfavorável da Federação Nacional de Saúde Suplementar (Fenasaúde) e Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE);
- Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) e Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) se manifestam favorável à incorporação da tecnologia;

- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (Unimed do Brasil) acompanha a Federação Nacional de Saúde Suplementar (Fenasaúde) e se posiciona de modo contrário à incorporação do referido esquema terapêutico devido à elevada incerteza de benefícios e riscos comparados aos esquemas já incorporados ao Rol;
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) discorda da incorporação do Tafasitamabe no tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo, pois assim como no caso da tecnologia anteriormente avaliada, existem fragilidades e limitações importantes nos estudos existentes. O L-Mind tem um desfecho substituto como desfecho primário, e não há comparador, além do N ser pequeno. Logo, a eficácia ainda é incerta e mais estudos são necessários;
- Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) considerando a especificidade e gravidade do público a ser beneficiado pela terapia combinada em avaliação, e pela fala do Dr Jorge Vaz, renomado hematologista e representante da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), a Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) é favorável à incorporação;

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

MINJUVI® (tafasitamabe) no tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante

Camila Pepe
Origin Health

Knight

Condição clínica

Linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante

Knight

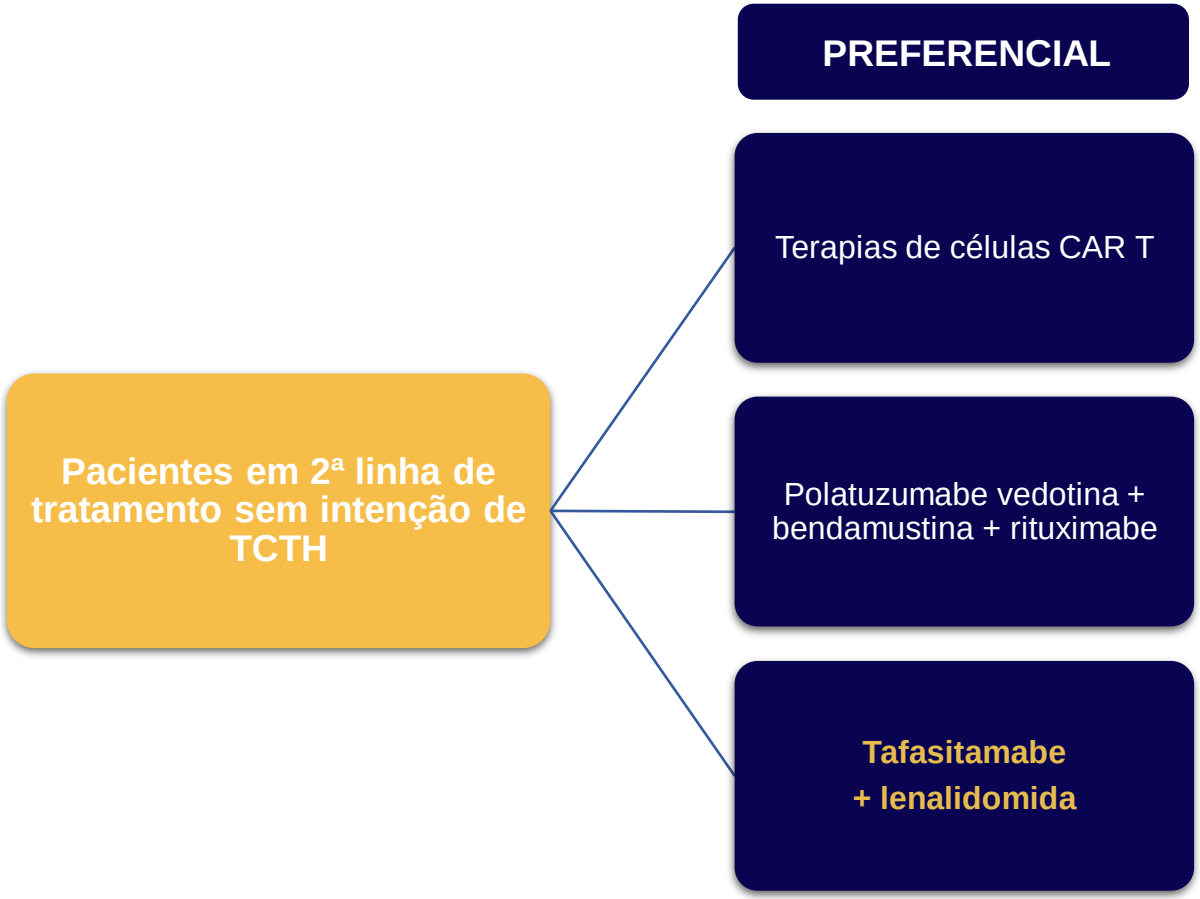
LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)

- Representa 25% a 30% dos linfomas não-Hodgkin (LNH).
- No Brasil: **12.040** novos casos em 2024 de LNH.
- Entre 2018 e 2017: **39.012** casos de LDGCB (representando **55%** dos casos de linfoma no período).
- Sobrevida em cinco anos: **64,7%.**
- 20% a 25% recidivam ou são refratários. Desses, 50% não são elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo.
- Principais motivos de não elegibilidade: **idade avançada, comorbidades e falta de controle da doença com os tratamentos.**

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante

Tratamento NCCN, 2024



Outros regimes recomendados:

- Ciclofosfamida, etoposídeo, vincristina, prednisona (CEOP) ± rituximabe
- Etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina (DA-EPOCH) ± rituximabe
- Gemcitabina, dexametasona, cisplatina (PIB) ± rituximabe ou (gemcitabina, dexametasona, carboplatina) ± rituximabe
- Gemcitabina, oxaliplatina; CEOP: ciclofosfamida, etoposídeo, vincristina, prednisona (GemOx) ± rituximabe
- Rituximabe
- Brentuximabe vedotina para doença CD30+
- Ibrutinibe (LDGCB de células B não originárias do centro germinativo)
- Ibrutinibe (LDGCB de células B não originárias do centro germinativo)
- Lenalidomida ± rituximabe (LDGCB de células B não originárias do centro germinativo)

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Proposta de DUT - MINJUVI® (tafasitamabe)

Inclusão obrigatória, em uso combinado com lenalidomida, de pacientes com 18 anos de idade ou mais, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo.

Critério para uso: Ausência de resposta após o 4º ciclo, ausência de resposta completa após o 8º ciclo ou progressão na vigência da quimioterapia de 1ª linha, ou à primeira recidiva.

Tafasitamabe é um anticorpo monoclonal específico para CD19, aprovado pela ANVISA em 2023.

Recomenda-se a dose de 12 mg/kg de peso corporal por VI combinado com lenalidomida. Após o 12º ciclo, tafasitamabe deve ser usado como agente único.

LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante – Cenário atual ANS

Atualmente, o Rol da ANS os pacientes possuem como alternativa terapêutica:

Quimioterapia: gencitabina, carboplatina, bendamustina, doxorrubicina, ifosfamida, etoposídeo, oxaliplatina, cisplatina, citarabima.

Rituximabe, bendamustina e polatuzumabe vedotina.

Limitações:

O regime POLA-BR é associado a eventos adversos importantes como neuropatia periférica e infecções de grau 3 e 4.

A exposição ao rituximabe em segunda linha pode não trazer ganhos ao tratamento, uma vez que as células B perdem a expressão de CD20 após exposição à terapia anti-CD20

Revisão Sistemática da Literatura

Knight

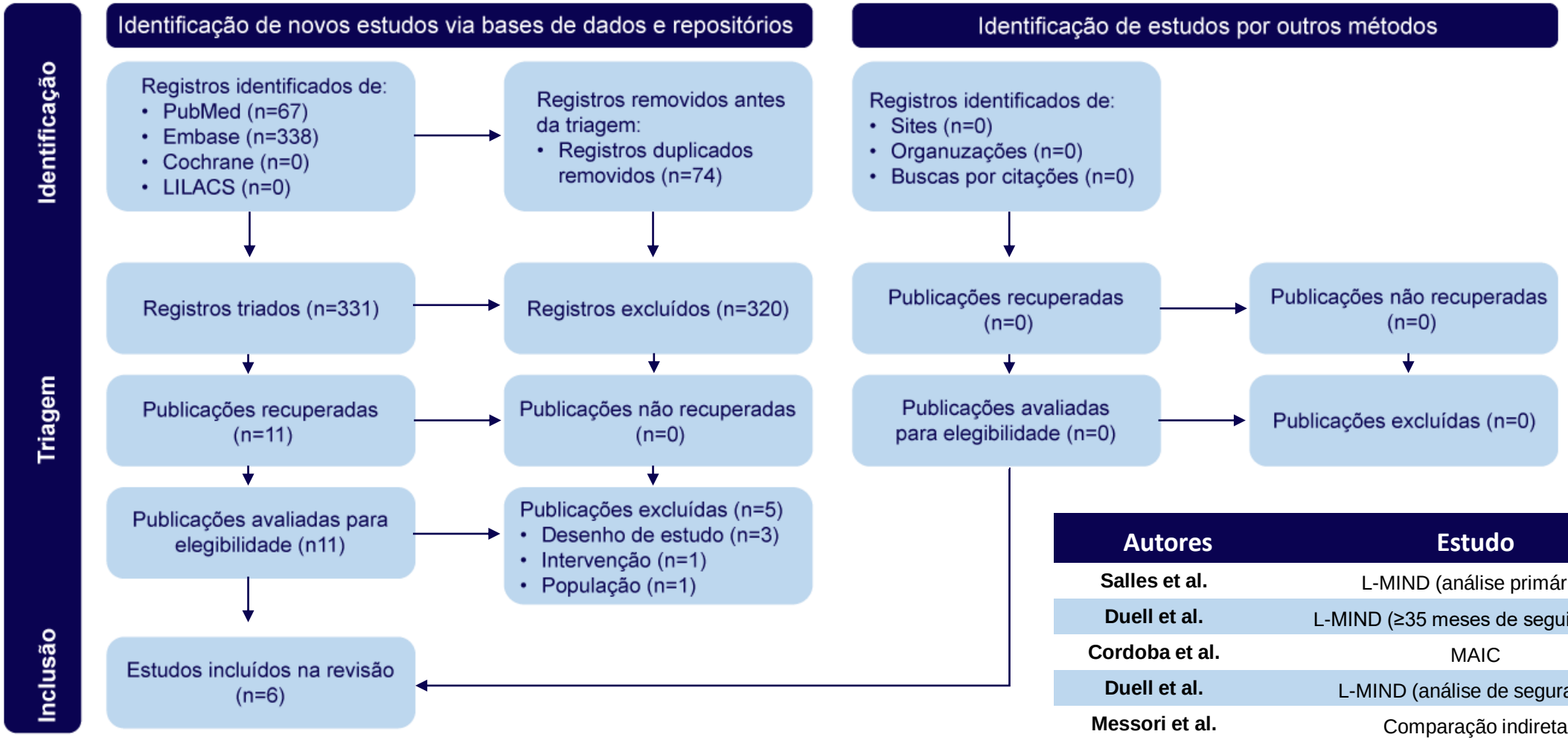
Pergunta PICO

P - População	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo
I - Intervenção	MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe
C - Comparação	Sem restrição
O - Desfechos	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos

Pergunta:

MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo?

Resultado da Revisão Sistemática



Autores	Estudo	Ano
Salles et al.	L-MIND (análise primária)	2020
Duell et al.	L-MIND (≥35 meses de seguimento)	2021
Cordoba et al.	MAIC	2022
Duell et al.	L-MIND (análise de segurança)	2022
Messori et al.	Comparação indireta	2022
Duell et al.	L-MIND (análise final – 5 anos)	2024

Resultado da Revisão Sistemática – L-MIND (desenho do estudo)

Iniciado em 2016

Fase 2, estudo de braço único, aberto, multicêntrico (NCT02399085)

35 centros – Europa e USA

LDGCB R/R

- 1-3 regimes prévios
- Não elegível para HDC e ASCT
- Pacientes refratários primários deveriam ser excluídos.

Ciclo 1-3

Tafasitamabe
12 mg/kg IV
q4w; d 1, 8, 15, 22 [b]

\+

Lenalidomida
25 mg/d po[d1-21]

Ciclo 4-12

Tafasitamabe-
12 mg/kg IV
q4w; d 1, 15

\+

DE
RP
RC

Ciclo 12+

Tafasitamabe-cxix
12 mg/kg
d 1, 15

ATÉ PROGRESSÃO

DESFECHO PRIMÁRIO
Taxa de Resposta Objetiva (avaliação central)

DESFECHOS SECUNDÁRIOS
- SLP
- Duração de Resposta Objetiva
- SG
- Segurança da combinação Tafasitamabe + LEN
- Análises exploratórias e baseadas em biomarcadores

Tamanho da amostra adequado para detectar ≥15% de aumento absoluto da ORR para a combinação Tafasitamabe-cxix/LEN versus monoterapia com LEN a 85% de potência, alfa de 2 lados de 5%.

Dados maduros: análise de desfecho primário com ponto de corte de dados de 30 de novembro de 2018; seguimento mínimo para o desfecho primário 12 meses, mediana de acompanhamento de 13,2 meses

A avaliação das respostas (Critérios de Cheson 2007) foi realizada após os ciclos 2, 4, 6, 9 e 12, a cada 3 ciclos.
[a] Após uma alteração do protocolo, o LDGCB refratário primário foi definido como nenhuma resposta ou progressão/recaída durante ou dentro de 6 meses da terapia de linha de frente. Antes da alteração, apenas os pacientes cuja doença recidivou dentro de 3 meses foram definidos como refratários primários e excluídos. Portanto, pacientes com doença que recidivou ou progrediu entre 3 e 6 meses de terapia na linha de frente foram recrutados antes da alteração do protocolo. [b] Uma dose de carga de Tafasitamabe-cxix foi administrada no dia 4 do ciclo 1.
ASCT, transplante autólogo de células-tronco; CR, resposta completa; DOR, Duração da resposta; HDC, quimioterapia em altas doses; IV, intravenoso; LEN, Lenalidomida; ORR, taxa de resposta global; OS, sobrevida global; PFS, sobrevida livre de progressão; po, oralmente; PR, resposta parcial; SD, doença estável.
Salles G, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):978-988.

Knight
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

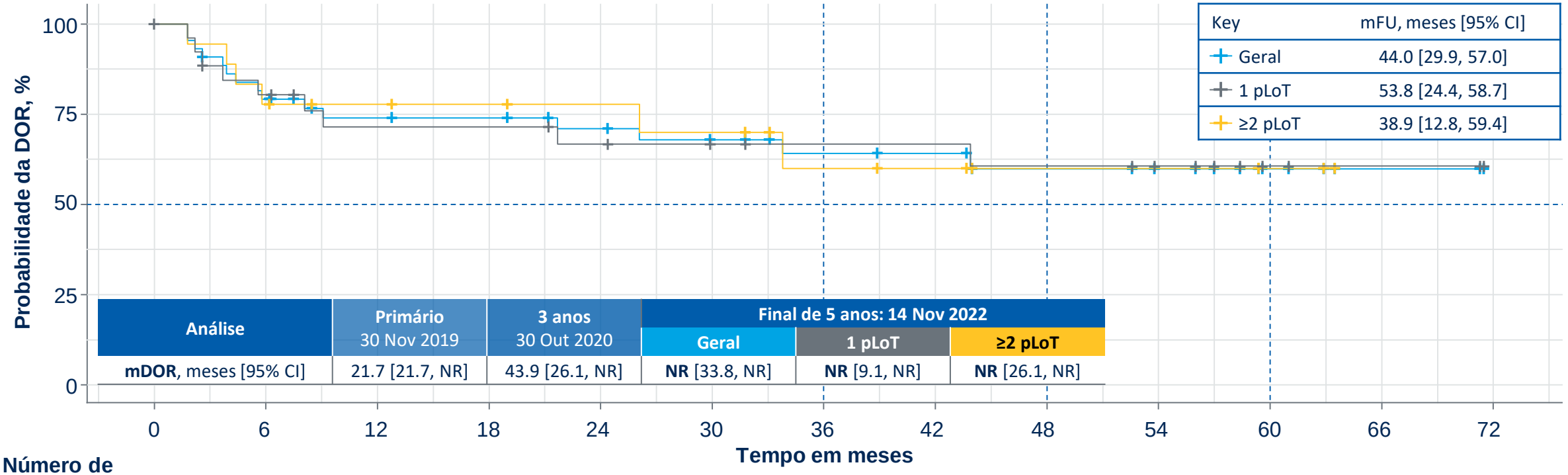
Resultado da Revisão Sistemática – L-MIND (resumo eficácia)

	Análise de 12 meses[a] N=80	Análise de 35 meses[b] N=80	Análise de 5 anos N=80
ROG, %	60	57,5	57,5
RC, %	42,5	40,0	41,3
RP, %	17,5	17,5	16,3
Mediana DOR (95% CI), meses	21,7 (21,7-NR)	43,9 (26,1-NR)	NR (33,8-NR)
Mediana SLP (95% CI), meses	12,1 (5,7-NR)	11,6 (6,3-45,7)	11,6 (5,7-45,7)
Mediana SG (95% CI), meses	NR (18,3-NR)	33,5 (18,3-NR)	33,5 (18,3-NR)

DOR, PFS, e OS analisadas pelo método de Kaplan-Meier.
[a] Corte de dados: 30 de novembro de 2018.[b] Corte de dados: 30 de outubro de 2020..

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Resultado da Revisão Sistemática – L-MIND (duração da resposta)



Número de Pacientes em risco:

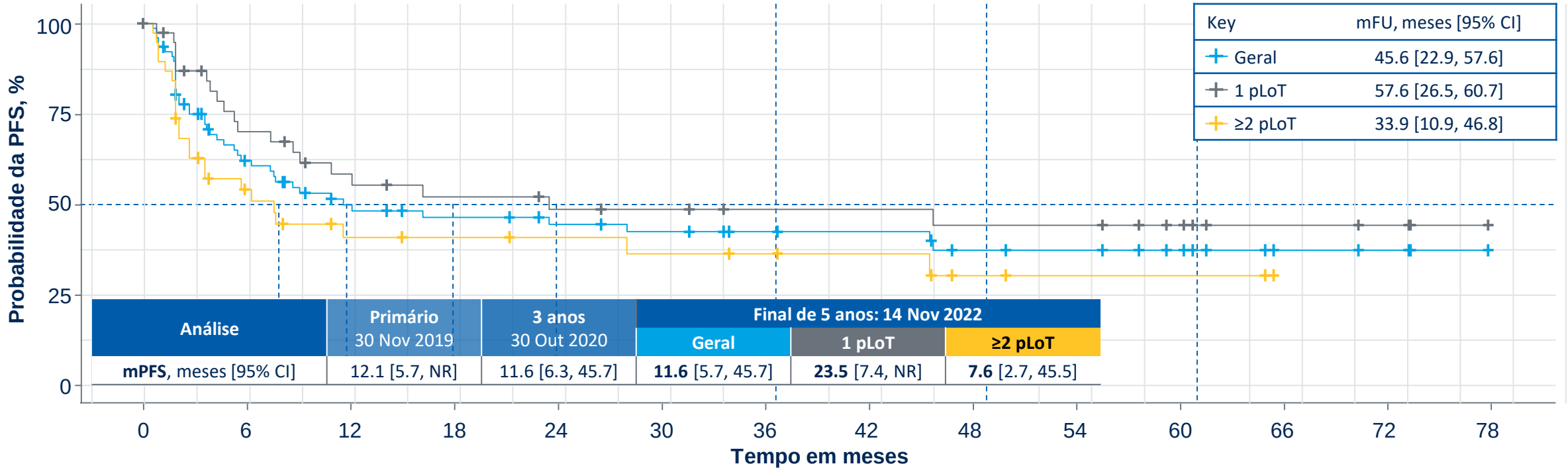
Geral	46	34	28	27	24	21	17	16	13	11	5	2	0
1 pLoT	27	20	16	16	14	12	11	11	10	8	3	2	0
≥2 pLoT	19	14	12	11	10	9	6	5	3	3	2	0	0

mDOR, A mediana de duração da resposta; mFU, acompanhamento médio.

.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Resultado da Revisão Sistemática – L-MIND (sobrevida livre de progressão)



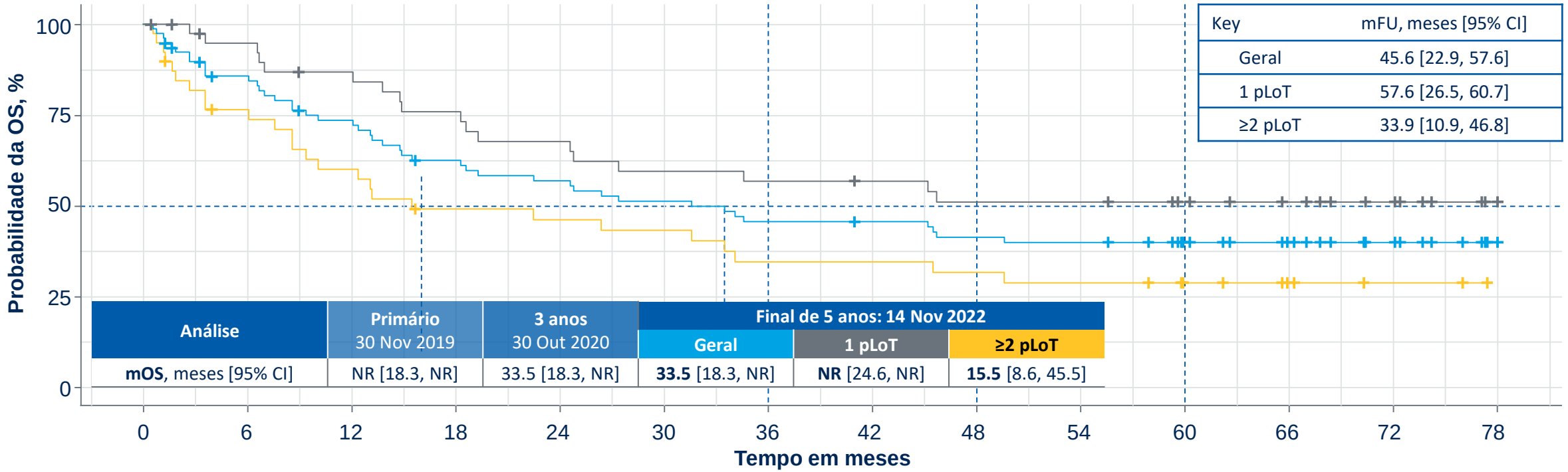
Número de Pacientes em risco:

Geral	80	42	30	26	23	21	18	17	13	12	9	4	3	0
1 pLoT	40	25	19	16	14	13	11	11	10	10	7	4	3	0
≥2 pLoT	40	17	11	10	9	8	7	6	3	2	2	0	0	0

mPFS, sobrevida livre de progressão média.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Resultado da Revisão Sistemática – L-MIND (sobrevida global)



Número de Pacientes em risco:

Geral	80	64	54	45	41	37	33	32	29	28	21	15	9	1
1 pLoT	40	36	32	28	25	22	21	20	18	18	14	11	7	1
≥2 pLoT	40	28	22	17	16	15	12	12	11	10	7	4	2	0

mOS, sobrevida global média.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Resultado da Revisão Sistemática – L-MIND (segurança – análise 5 anos)

Evento	Todos os graus (≥10%) Todos os pacientes (N=81)	Grau ≥3 (>1 paciente) Todos os pacientes (N=81)
Qualquer EAET	74 (91.4)	52 (64.2)
Incidência de EAET hematológicos, n (% de pacientes)		
Neutropenia	40 (49.4)	39 (48.1)
Anemia	30 (37.0)	6 (7.4)
Trombocitopenia	23 (28.4)	13 (16.0)
Neutropenia Febril	10 (12.3)	10 (12.3)
Leucopenia	10 (12.3)	8 (9.9)
Incidência de EAET não-hematológicos, n (% de pacientes)		
Astenia	21 (25.9)	2 (2.5)
Edema periférico	20 (24.7)	0
Febre	19 (23.5)	0
Fadiga	14 (17.3)	2 (2.5)
Diarréia	30 (37.0)	1 (1.2)
Constipação	15 (18.5)	0
Náusea	12 (14.8)	0
Vômito	12 (14.8)	0
Bronquite	13 (16.0)	1 (1.2)
Infecção de trato urinário	11 (13.6)	2 (2.4)
Pneumonia	10 (12.3)	8 (9.9)
Infecção de trato respiratório	9 (11.1)	0
Redução de appetite	18 (22.2)	0
Hipocalemia	15 (18.5)	5 (6.2)
Tosse	24 (29.6)	1 (1.2)
Dispneia	11 (13.6)	2 (2.5)
Dor nas costas	16 (19.8)	3 (3.7)
Espasmos musculares	12 (14.8)	0
Aumento da proteina C reativa	9 (11.1)	0

Resultado da Revisão Sistemática - Cordoba, 2022 (MAIC)

Tafasitamabe + lenalidomida *versus* gemcitabina + oxaliplatina + rituximabe

Os resultados favorecem numericamente tafasitamabe + lenalidomida, porém sem diferenças estatísticas entre as intervenções:

- SG – HR: 0,55 (IC 95%: 0,28 a 1,06); p-valor = 0,073
- SLP – HR: 0,59 (IC 95%: 0,30 a 1,17); p—valor = 0,133
- Taxa de resposta global – OR: 1,42 (IC 95%: 0,46 a 4,38); p-valor = 0,543
- Duração da resposta – razão de medidas: 4,39

Tafasitamabe + lenalidomida *versus* bendamustina + rituximabe

Os resultados foram significativamente **superiores** para tafasitamabe + lenalidomida:

- SLP – HR: 0,39 (IC 95%: 0,29 a 0,53); p-valor < 0,001
- Duração da resposta – HR: 0,35 (IC 95%: 0,25 a 0,50); p-valor < 0,001
- Taxa de resposta completa – OR: 2,43 (IC 95%: 1,33 a 4,41); p-valor = 0,004

Resultado da Revisão Sistemática - Mesori, 2022 - Comparação indireta

Foram incluídos os estudos pivotais de tafasitamabe (L-MIND) e polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe

Tafasitamabe + lenalidomida *versus* polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe

- Polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe apresentou maior risco numérico de óbito que tafasitamabe + lenalidomida (HR: 1,60 [IC 95%: 0,94 a 2,74]; p-valor = 0,0831).

Principais mensagens

- A **análise de 5 anos do estudo L-MIND de Fase II** demostrou **respostas duradouras** em pacientes com R/R DLBCL que não são elegíveis para quimioterapia em altas doses e subsequente TCTH:
  - A taxa de resposta objetiva foi de 57,5% e a resposta completa foi de 41,3%
  - A mediana da duração da resposta não foi alcançada
  - A mediana da SLP foi de 11,6 meses
  - A mediana de SG foi de 33,5 meses

- **Nenhum novo sinal de segurança foi identificado** no acompanhamento de 5 anos, confirmando o perfil de segurança tolerável observado com cortes de dados anteriores.
- Tafasitamabe + lenalidomida levou a risco 59% menor de morte após quatro meses de tratamento que polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe. Além disso, o risco de óbito foi numericamente superior com o uso do regime contendo polatuzumabe que com tafasitamabe + lenalidomida.
- Foram observados resultados significativamente superiores de tafasitamabe + lenalidomida comparado à bendamustina + rituximabe, para os desfechos SLP, duração da resposta e taxa de resposta completa.

O LDGCB é uma doença agressiva que acomete principalmente idosos, que, pelas condições de saúde, não são elegíveis ao transplante.

Apesar dos regimes de tratamento recomendados nesses pacientes, as opções apresentam limitações.

ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete response; R/R DLBCL relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma; DoR, duration of response; LEN, lenalidomide; mFU, median follow-up; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; pLoT, previous line of treatment; PR, partial response;; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Avaliação Econômica em Saúde

Knight

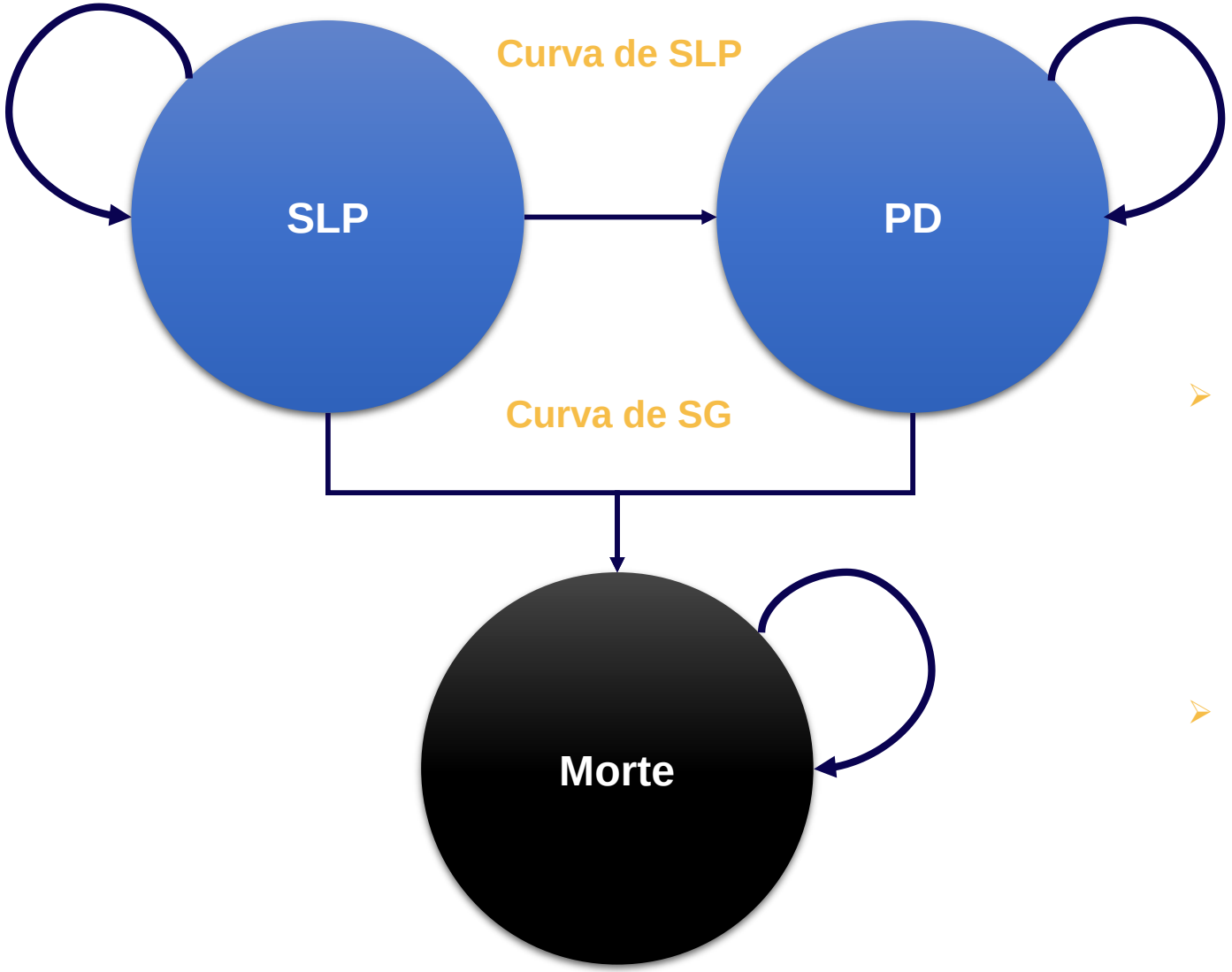
Resumo dos principais parâmetros do modelo

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante

Intervenção e comparador	• **Intervenção:** tafasitamabe + lenalidomida
	• **Comparador:**
	  ○ Pola-BR
	  ○ R-GemOx
	  ○ R-DHAP
	  ○ R-ICE
	  ○ Axicabtageno ciloleucel (cenário alternativo)

Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de sobrevida particionado
Horizonte temporal	20 anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir do estudo L-MIND e da MAIC de Cordoba, 2022[1,2]
Estimativa dos custos	**Medicamentos:** estimados a partir da lista CMED de abril/2024[3] **Outros custos:** padrão de uso de recursos estimado a partir da submissão de polatuzumabe ao NICE.[4] Custos baseados na CBHPM 2023.[5]
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Estrutura do modelo



- O modelo adota uma premissa de cura, a partir de 5 anos após o início do tratamento. Além disso, considera-se o conceito de SLP prolongada, após 2 anos em SLP, onde o monitoramento passa a ocorrer em intervalos mais espaçados. Ambos os intervalos de tempo foram definidos por consenso em painel de especialistas

- O modelo assume ciclos de 4 semanas

Knight
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Efeito do tratamento

- O efeito relativo do tratamento foi obtido da comparação indireta de Cordoba (2022)[1] para Pola-BR e R-GemOX
- Para os demais regimes baseados em rituximabe (R-DHAP e R-ICE) assumiu-se que a eficácia seria equivalente ao de R-GemOx, sob a premissa de serem regimes de quimioterapia associados à rituximabe
- Para o cenário alternativo, onde o comparador foi axicabtageno ciloleucel, adotou-se uma comparação *naïve* através de uma aproximação exponencial para o HR, uma vez que, não foram encontradas comparações diretas ou indiretas entre os regimes de tratamento

Tafasitamabe + lenalidomida vs	SG HR (IC 95%)	SLP HR (IC 95%)
Pola-BR	0,41 (0,19; 0,90)	0,39 (0,14; 1,06)
R-GemOx	0,55 (0,28; 1,06)	0,59 (0,30; 1,17)
Axicabtageno ciloleucel (cenário alternativo)	0,76	0,50

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Dados de utilidade

- Os dados de utilidade foram extraídos da submissão de polatuzumabe ao NICE (TA649)[1]

Estado de saúde	Utilidade
SLP	0,72
PD	0,65
Morte	0,00

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Custo de tratamento

- O custo de aquisição de medicamentos baseou-se nos preços da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de abril/2024.[1] Para esta análise assumiu-se o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS, quando aplicável. Foram utilizados os preços dos medicamentos de referência
- Foram utilizadas as posologias de bulas dos medicamentos para cada regime de tratamento

Resultados

- Cenário base

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx	R-DHAP	R-ICE
Custo total	R$ 604.970	R$ 490.044	R$ 181.208	R$ 116.679	R$ 111.125
AVAQs	3,44	1,37	1,92	2,07	2,07
AVs	4,85	1,93	2,72	2,94	2,94
RCUI (R$/AVAQ ganho)	--	**R$ 55.266**	**R$ 278.539**	**R$ 355.450**	**R$ 359.492**
RCEI (R$/AV ganho)	--	**R$ 39.396**	**R$ 199.165**	**R$ 256.563**	**R$ 259.481**

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Resultados

- Cenário alternativo (*vs.* Axicabtageno ciloleucel)

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Axicabtageno ciloleucel	Incremental
Custo total	R$ 604.970	R$ 2.336.849	-R$ 1.731.879
AVAQs	3,44	2,49	0,96
AVs	4,85	3,63	1,21
RCUI (R$/AVAQ ganho)			**Dominante**
RCEI (R$/AV ganho)			**Dominante**

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Impacto Orçamentário

Knight

Parâmetros gerais

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante

Intervenção e comparador	• **Intervenção:** tafasitamabe + lenalidomida
	• **Comparador:**
	  ○ Pola-BR
	  ○ R-GemOx
	  ○ R-DHAP
	  ○ R-ICE
	  ○ Axicabtageno ciloleucel (cenário alternativo)

Horizonte temporal	Cinco anos
Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de medicamentos, os custos relacionados ao manejo da doença
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Knight
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Definição da população elegível

- Definida através do método epidemiológico. A incidência de LDGCB foi definida estimada a partir de Kanas (2022),[1] que estimou o número de novos casos no país para o período entre 2020 e 2025

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Projeção populacional dos EUA2	332.639.000	334.998.000	337.342.000	339.665.000	341.963.000	344.234.000
Novos casos de LDGCB nos EUA1	29.108	29.730	30.419	31.099	31.763	32.443
Incidência estimada nos EUA (por 100 mil)	8,75	8,87	9,02	9,16	9,29	9,42

- A partir da população incidente foram aplicados os filtros para pacientes recidivados/refratários, não elegíveis ao transplante e pacientes com acesso a planos de saúde.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Incidência estimada (por 100 mil)	9,29	9,42	9,56	9,70	9,83
População brasileira	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669
População incidente no Brasil	20.219	20.643	21.063	21.481	21.897
Pacientes refratários ou recidivados	30%	30%	30%	30%	30%
Não elegíveis ao transplante	50%	50%	50%	50%	50%
Com acesso a planos de saúde	26,1%	26,1%	26,1%	26,1%	26,1%
População elegível a iniciar o tratamento	792	808	825	841	857

Participação de mercado – Cenário base

- Cenário referência

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	14,0%	13,2%	12,5%	11,9%	11,3%
R-DHAP	32,6%	30,8%	29,1%	27,7%	26,3%
R-ICE	46,5%	44,0%	41,5%	39,5%	37,5%

- Cenário projetado

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	**7,0%**	**12,0%**	**17,0%**	**21,0%**	**25,0%**
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	12,9%	11,4%	9,9%	8,7%	7,5%
R-DHAP	30,1%	26,6%	23,1%	20,3%	17,5%
R-ICE	43,0%	38,0%	33,0%	29,0%	25,0%

Knight
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Resultado – Cenário base

- **Resultado da análise de impacto orçamentário**
  - A incorporação do regime tafasitamabe + lenalidomida proporcionará um impacto incremental de aproximadamente R$ 26 milhões no primeiro ano após a incorporação chegando a R$ 102 milhões no quinto ano
  - O impacto incremental acumulado em 5 anos será de aproximadamente R$ 324 milhões
  - Este impacto representa um incremento médio de aproximadamente R$ 1,18 por beneficiário de plano de saúde

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Projetado	135.496.293	176.194.207	216.128.575	249.840.163	284.270.295	1.061.929.533
Referência	109.450.001	130.399.189	149.803.018	166.125.980	182.555.566	738.333.754
Incremental	**26.046.292**	**45.795.018**	**66.325.557**	**83.714.183**	**101.714.728**	**323.595.779**

Considerações finais

- A modelagem econômica baseou-se em um modelo de sobrevida particionado de três estados de saúde, estrutura usualmente utilizada em avaliações econômicas em oncologia
- Tafasitamabe + lenalidomida mostrou ganhos significativos em efetividade quando comparado a todos os comparadores avaliados (diferença de aproximadamente 2 AVAQs, em relação aos quimioterápicos, e 1 AVAQ na comparação com CART)
- A intervenção mostrou-se custo-efetiva quando comparada ao regime Pola-BR, que obteve aprovação regulatória recente para o tratamento de pacientes com LDGCB em pacientes recidivados/refratários e inelegíveis ao TCTH e que encontra-se automaticamente incorporada ao rol da ANS por tratar-se de um regime integralmente infusional
- No cenário alternativo, tafasitamabe + lenalidomida foi dominante em relação ao axicabtageno ciloleucel
- A análise de impacto orçamentário incremental resultou em um impacto incremental acumulado em 5 anos de aproximadamente R$ 324 milhões, o que resultou em um incremento médio de R$ 1,18 por beneficiário de plano de saúde no Brasil.

OBRIGADA.

ORIGIN
HEALTH

***originhealth**.com.br*

FenaSaúde
Federação Nacional
de Saúde Suplementar

Tafasitamabe em combinação com lenalidomida para tratamento de linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante

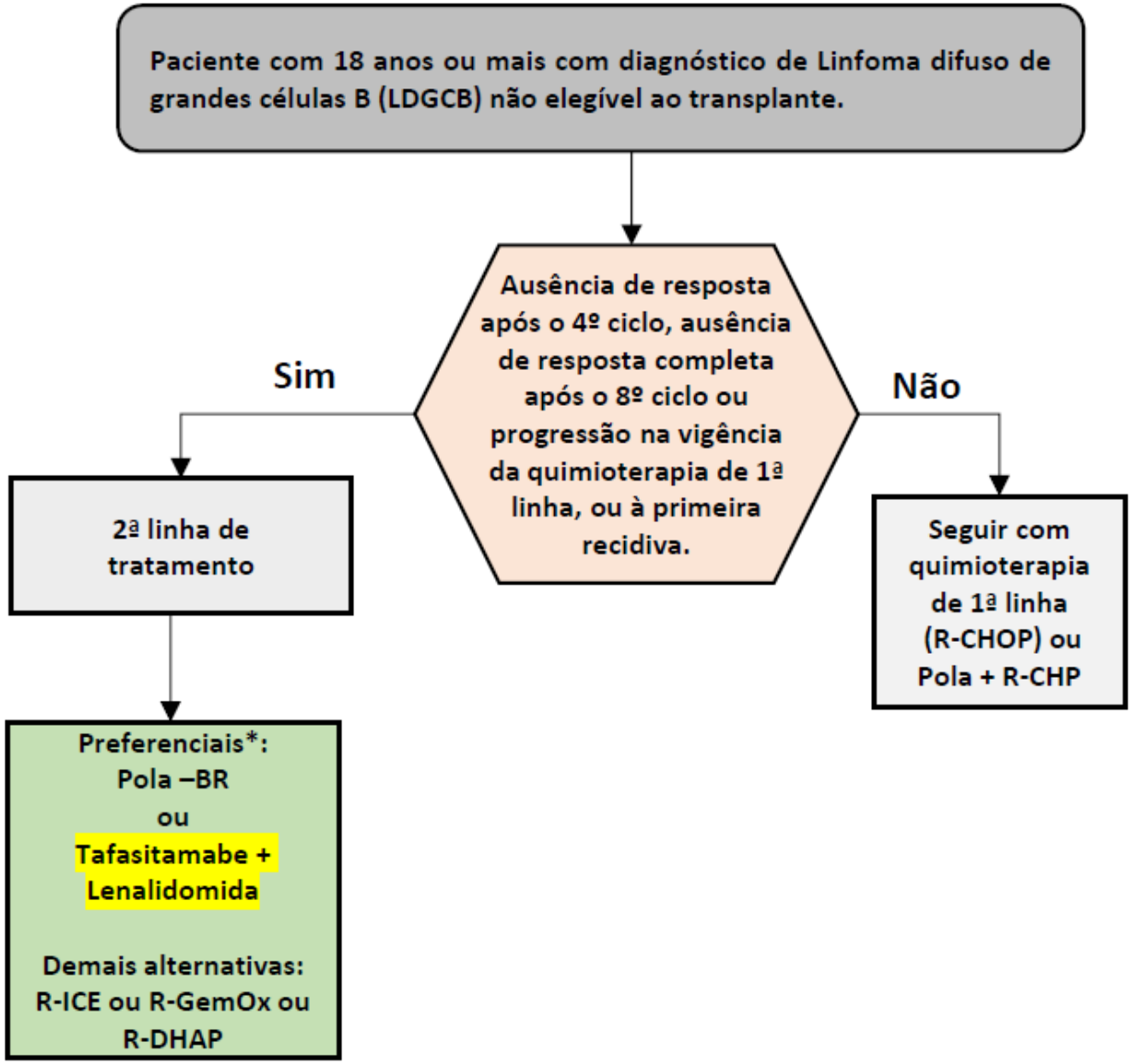
COSAÚDE – 21 de agosto de 2024

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Luiza Leal do Nascimento Costa
Analista Técnico de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

Linha de cuidado sugerida



Não considera epcoritamabe que já possui cobertura no Rol para essa indicação

DUT PROPOSTA

FenaSaúde
Federação Nacional de Saúde Suplementar

Proposta de DUT:

Cobertura obrigatória de tafasitamabe, em uso combinado com lenalidomida, de pacientes com 18 anos de idade ou mais, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo.

Nome do produto	EPKINLY (epcoritamabe)
Empresa	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.
Categoria	Registro de produto novo
Indicação	EPKINLY® (epcoritamabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

PERGUNTA PICO

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo
I - Intervenção	MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe
C – Comparação	Sem restrição
O – Desfechos	SG, SLP, resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos

Apesar de existirem tratamentos no Rol para essa indicação, esses não foram mencionados na comparação

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

6 publicações, sendo: 4 evidências do estudo L-MIND e 2 comparações indiretas

- **L-MIND: Ensaio clínico de fase II, aberto, braço único**
  - ✓ Salles *et al.*, 2020 – pivotal
  - ✓ Duell *et al.*, 2021 – análise de eficácia 3 anos de acompanhamento
  - ✓ Duell *et al.,* 2022 – análise de segurança de 2 anos de acompanhamento
  - ✓ Duell *et al.*, 2023 – análise final de 5 anos de acompanhamento
- **COMPARAÇÕES INDIRETAS**
  - ✓ Cordoba *et al.*, 2022 – comparação indireta ajustada por pareamento
  - ✓ Messori *et al.*, 2022 – comparação indireta

Fragilidades e limitações importantes em todos as publicações devido aos seus respectivos desenhos de estudo

EVIDÊNCIAS – L-MIND

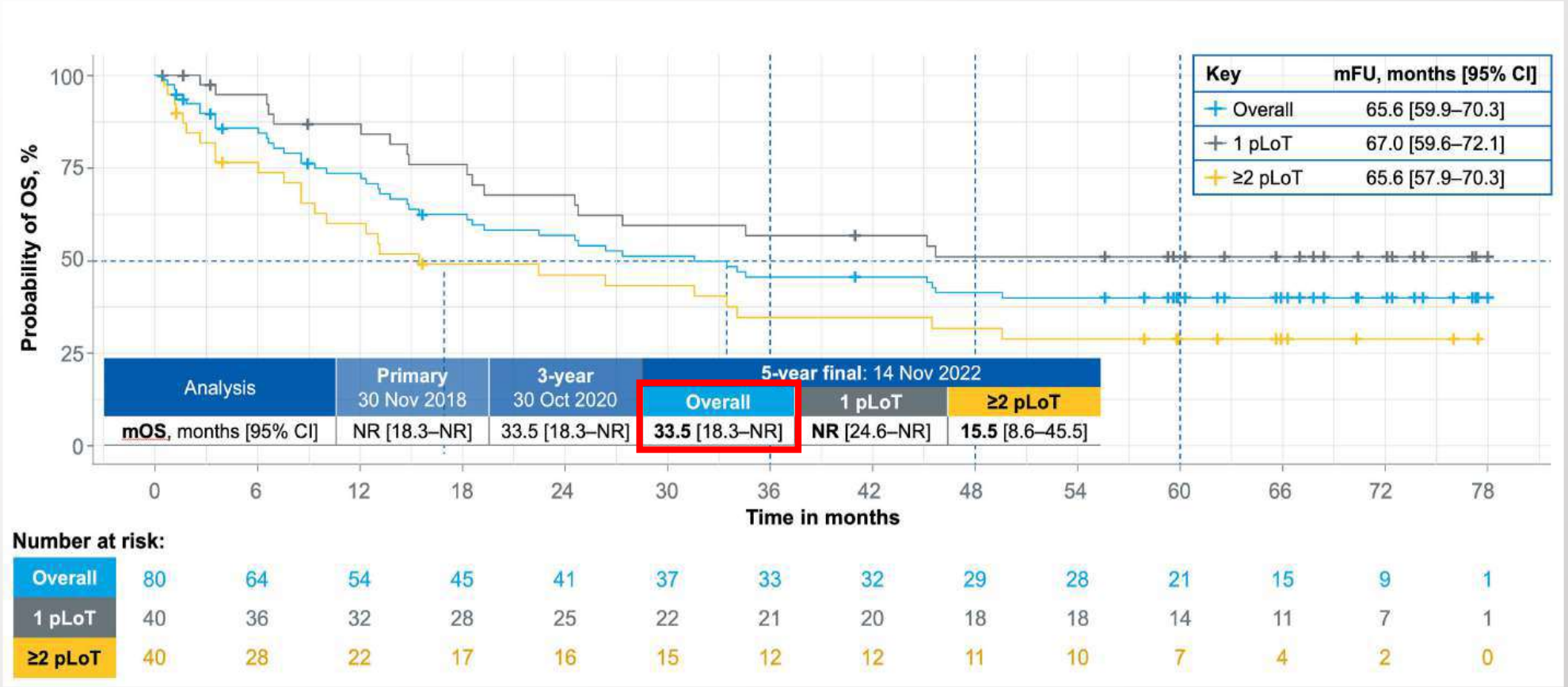
- **Desfecho primário**
  - ✓ Proporção de pacientes com resposta objetiva (somatório de pacientes com resposta completa e resposta parcial) – analisado somente quando todos os pacientes completaram 12 meses de seguimento

Desfecho substituto

- **Desfechos secundários**
  - ✓ Proporção de pacientes com doença controlada (somatório de pacientes com resposta completa, resposta parcial e doença estável)
  - ✓ Duração da resposta
  - ✓ Sobrevida livre de progressão
  - ✓ Sobrevida global
  - ✓ Segurança

EVIDÊNCIAS – L-MIND: Eficácia – resultado da análise final

SG - Incerteza sobre magnitude do efeito, dada ausência de grupo comparador



De acordo com NICE, nº de pacientes é insuficiente

in the trial and their healthcare professionals are aware of treatment allocation. The committee highlighted that the study is small, with 81 people recruited, 5 of whom are from the UK. At the October 2020

EVIDÊNCIAS – L-MIND: Eficácia – resultado da análise final

SLP - Incerteza sobre magnitude do efeito, dada ausência de grupo comparador

EVIDÊNCIAS – L-MIND: Eficácia

Desfechos	Salles, 2020	Duell, 2021	Duell, 2023
Resposta completa	**34 (43%)**	**32 (40%)**	**33 (41,3%)**
Resposta parcial	14 (18%)	14 (17,5%)	13 (16,3%)
Doença estável	11 (14%)	13 (16,3%)	-
Doença progressiva	13 (16%)	13 (16,3%)	-
Não avaliável	8 (10%)	8 (10%)	-
Taxa de resposta objetiva	**48 (60%; 48–71)**	**46 (57,5%; 45,9-68,5)**	**46 (57,5%; 45,9-68,5)**

Necessidade de estudo robusto com comparador ativo para melhor análise do resultado

EVIDÊNCIAS – L-MIND: Segurança – análise final de 5 anos

	All grades, N (%)	Grade ≥3, N (%)
Any TEAE	74 (91.4)	52 (64.2)
Hematologic		
Neutropenia	40 (49.4)	39 (48.1)
Anemia	30 (37.0)	6 (7.4)
Thrombocytopenia	23 (28.4)	13 (16.0)
Febrile neutropenia	10 (12.3)	10 (12.3)
Leukopenia	10 (12.3)	8 (9.9)
Non-hematologic		
Asthenia	21 (25.9)	2 (2.5)
Peripheral edema	20 (24.7)	0
Pyrexia	19 (23.5)	1 (1.2)
Fatigue	14 (17.3)	2 (2.5)
Diarrhea	30 (37.0)	1 (1.2)
Constipation	15 (18.5)	0
Nausea	12 (14.8)	0
Vomiting	12 (14.8)	0
Bronchitis	13 (16.0)	1 (1.2)
Urinary tract infection	11 (13.6)	2 (2.4)
Pneumonia	10 (12.3)	8 (9.9)
Respiratory tract infection	9 (11.1)	0
Decreased appetite	18 (22.2)	0
Hypokalemia	15 (18.5)	5 (6.2)
Cough	24 (29.6)	1 (1.2)
Dyspnea	11 (13.6)	2 (2.5)
Back pain	16 (19.8)	3 (3.7)
Muscle spasms	12 (14.8)	0
C-reactive protein increased	9 (11.1)	0

- **91,4% dos pacientes apresentaram EA emergentes de tratamento de qualquer grau, sendo 64,2% de grau ≥ 3**
- **48,1% vivenciaram neutropenia de grau≥ 3**

EVIDÊNCIAS – evidências indiretas

- **COMPARAÇÕES INDIRETAS**
  - ✓ Cordoba *et al.*, 2022 – comparação indireta ajustada por pareamento
  - Comparação indireta entre tafasitamabe + lenalidomida versus polatuzumabe + bendamustina + rituximabe
  - Ambos os estudos das tecnologias são de baixa qualidade metodológica: **fase II, braço único, aberto**
  - Heterogeneidade das populações (características dos pacientes, critérios de exclusão e tratamento) impedem que haja uma avaliação menos enviesada dos resultados

EVIDÊNCIAS – evidências indiretas

- **COMPARAÇÕES INDIRETAS**
  - ✓ Cordoba *et al.*, 2022 – comparação indireta ajustada por pareamento
  - ✓ A divisão no período de seguimento de quatro meses foi justificada pelos autores da análise devido à perda de seguimento dos pacientes no estudo L-MIND após quatro meses
  - ✓ Características de linha de base não foram mantidas

INCERTEZA

Table 4 Relative efficacy estimates for observed and weighted TAFA + LEN versus POLA + BR

Outcome	Relative efficacy of TAFA + LEN vs. POLA + BR (95% CI) [*p*-value]	
	Unadjusted comparison	Population-adjusted comparison
OS		
Before 4 months	HR 1.08 (0.38, 3.09) [0.886]	HR 1.82 (0.58, 5.65) [0.302]
After 4 months	**HR 0.48 (0.27, 0.86) [0.013]**	**HR 0.41 (0.19, 0.90) [0.026]**
PFS-IRC		
Before 4 months	HR 0.98 (0.50, 1.95) [0.961]	HR 1.42 (0.65, 3.09) [0.376]
After 4 months	HR 0.61 (0.30, 1.27) [0.186]	HR 0.39 (0.14, 1.06) [0.065]
DOR-IRC	HR 0.49 (0.23, 1.04) [0.062]	**HR 0.34 (0.12, 0.98) [0.045]**
ORR-IRC	OR 0.81 (0.37, 1.80) [0.607]	OR 0.68 (0.25, 1.86) [0.450]
CRR-IRC	OR 0.67 (0.31, 1.46) [0.309]	OR 0.74 (0.27, 2.07) [0.571]

Maioria dos resultados indicam ausência de diferença estatística entre os tratamentos avaliados

EVIDÊNCIAS – evidências indiretas

- **COMPARAÇÕES INDIRETAS**
  - ✓ Messori *et al.*, 2022 – comparação indireta
  - Comparação indireta entre tafasitamabe + lenalidomida versus polatuzumabe + bendamustina + rituximabe com reconstrução dos dados individuais de pacientes a partir IA
  - Metodologia não é tradicionalmente utilizada na área de ATS
  - **Sem diferença estatisticamente significativa** entre os tratamentos na comparação entre polatuzumabe + bendamustina + rituximabe versus tafasitamabe + lenalidomida - HR=1,60

(IC 95%, 0,94 a 2,74, p=0,0831)

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo utilidade

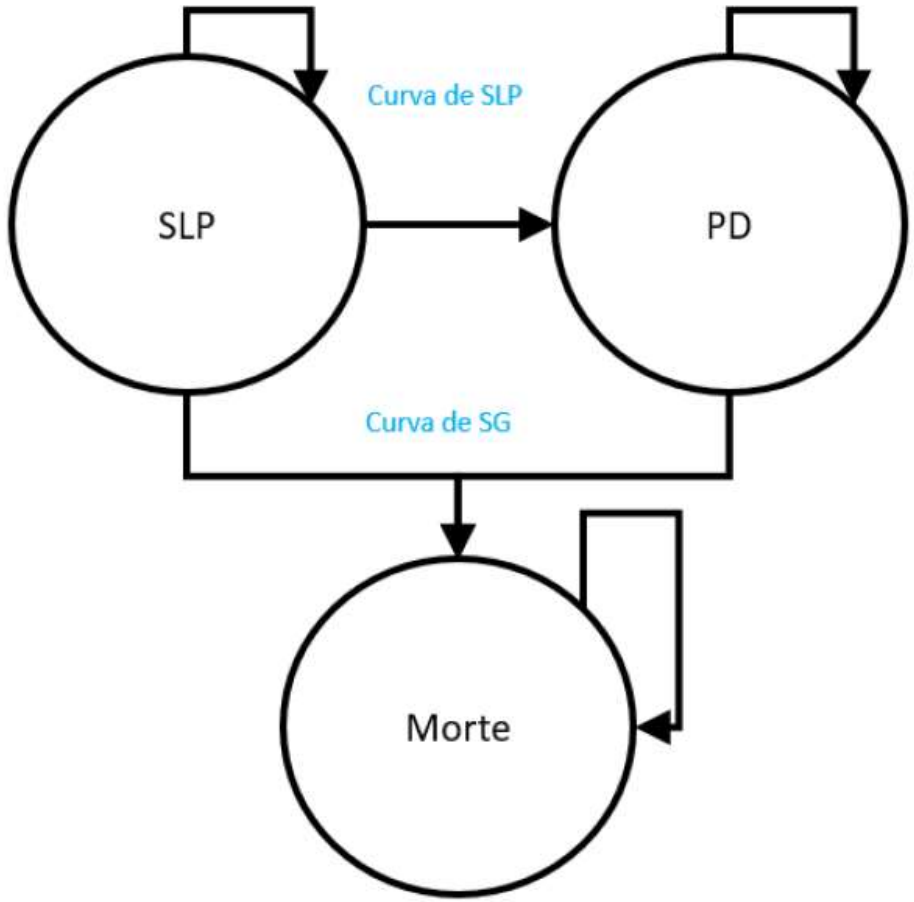
Sobrevida de tafasitamabe – estudo L-MIND

- Comparadores:
  - Polatuzumabe + bendamustina + rituximabe (Pola-BR)
  - Rituximabe + gentamicina + oxaliplatina (R-GemOx)
  - Rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP)
  - Rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (R-ICE)
  - Axicabtageno ciloleucel **(cenário alternativo)**

- Não considera epcoritamabe como comparador
- Uso de estudos de qualidade de evidência muito baixa para os parâmetros clínicos do modelo
- Inexistem evidências que comparem de forma direta ou indireta tafasitamabe + lenalidomida versus axicabtageno ciloleucel, R-DHAP e R-ICE

AVALIAÇÃO ECONÔMICA – custo-utilidade

Figura 1. Representação esquemática do modelo.



- População: pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante;
- Horizonte temporal: 20 anos;
- Utilização dos HR de SG e SLP da MAIC e curvas do estudo L-MIND (dados com limitações e viés).

AVALIAÇÃO ECONÔMICA – custo-utilidade

Os parâmetros de *utility* foram aplicados aos estados de saúde do modelo, sem distinção por comparador ou permanência ou não do paciente em tratamento.

Os valores utilizados foram extraídos da submissão de polatuzumabe ao NICE (TA649).

Tabela 9. Valores de *utility*.

Estado de saúde	Utility
SLP	0,72
PD	0,65
Morte	0,00

Fonte: Adaptado de NICE, 2020. (20) SLP: sobrevida livre de progressão; PD: doença em progressão.

- Dados de *utility* provenientes da submissão de polatuzumabe ao NICE
- No relatório do NICE, os avaliadores reportam que os dados utilizados são baseados em estimativas do estudo pivotal da tecnologia, calculado pela empresa detentora do registro no país
- O NICE afirma que as estimativas são incertas

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- **Incertezas** relacionadas aos resultados os parâmetros utilizados apresentados

Tabela 18. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx	R-DHAP	R-ICE
Custo total	R$ 604.970	R$ 490.044	R$ 181.208	R$ 116.679	R$ 111.125
AVAQs	3,44	1,37	1,92	2,07	2,07
AVs	4,85	1,93	2,72	2,94	2,94
RCUI (R$ / AVAQ ganho)	--	R$ 55.266	R$ 278.539	R$ 355.450	R$ 359.492
RCEI	--	R$ 39.396	R$ 199.165	R$ 256.563	R$ 259.481

Os ganhos de AV e AVAQ são estimativas estatísticas, sendo os dados limitados que podem não refletir a realidade

O comparador do cenário alternativo não foi avaliado e não deve ser considerado

Tabela 19. Resultado da análise de custo-efetividade: tafasitamabe + lenalidomida *vs.* axicabtageno ciloleucel.

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Axicabtageno ciloleucel	Incremental
Custo total	R$ 604.970	R$ 2.336.849	-R$ 1.731.879
AVAQs	3,44	2,49	0,96
AVs	4,85	3,63	1,21
RCUI (R$ / AVAQ ganho)			Dominante
RCEI (R$ / AV ganho)			Dominante

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico utilizando dados do IBGE e de cobertura da saúde suplementar (ANS)

Tabela 2. Estimativa da população elegível (2024-2028).

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028	Referência
Incidência estimada (por 100 mil)	9,29	9,42	9,56	9,70	9,83	Projeção linear (Tabela 1)
População brasileira	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	(16)
População incidente no Brasil	20.219	20.643	21.063	21.481	21.897	Calculado
Pacientes refratários ou recidivados	30%	30%	30%	30%	30%	(17)
Não elegíveis ao transplante	50%	50%	50%	50%	50%	(3)
Com acesso a planos de saúde	26,1%	26,1%	26,1%	26,1%	26,1%	(18)
População elegível	**792**	**808**	**825**	**841**	**857**	**Projetado**

Fonte: elaboração própria.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Market share

Tabela 4. Cenário projetado.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	12,9%	11,4%	9,9%	8,7%	7,5%
R-DHAP	30,1%	26,6%	23,1%	20,3%	17,5%
R-ICE	43,0%	38,0%	33,0%	29,0%	25,0%
Axicabtageno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Fonte: elaboração própria.

Progressão de mercado de 7% a 25%

Tabela 6. Cenário com axicabtageno ciloleucel: Projetado.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	12,5%	11,0%	9,4%	8,2%	6,8%
R-DHAP	29,2%	25,7%	21,9%	19,1%	15,9%
R-ICE	41,8%	36,8%	31,3%	27,3%	22,8%
Axicabtageno	2,5%	2,5%	3,5%	3,5%	4,5%

Fonte: elaboração própria.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

FenaSaúde
Federação Nacional de Saúde Suplementar

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Projetado	135.496.293	176.194.207	216.128.575	249.840.163	284.270.295	1.061.929.533
Tafasitamabe + lenalidomida	32.277.504	56.963.173	82.659.187	104.500.243	127.095.497	403.495.603
Pola-BR	26.663.896	46.937.364	68.004.652	85.837.604	104.272.180	331.715.697
R-GemOx	17.954.335	16.451.649	14.724.129	13.268.361	11.696.123	74.094.597
R-DHAP	23.208.924	22.972.334	21.028.244	19.273.065	17.303.789	103.786.355
R-ICE	35.391.633	32.869.686	29.712.363	26.960.891	23.902.707	148.837.280
Axicabtageno	0	0	0	0	0	0
Referência	109.450.001	130.399.189	149.803.018	166.125.980	182.555.566	738.333.754
Incremental	26.046.292	45.795.018	66.325.557	83.714.183	101.714.728	323.595.779

Impacto incremental substancial para o sistema: de R$ 26 milhões a R$ 101 milhões

PRINCIPAIS AGÊNCIAS DE ATS

- **CADTH** – não aprovado (2023)
- **NICE** – não aprovado (2024)
- **CONITEC** – não avaliado

NICE

Why the committee made these recommendations

People with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who cannot have an autologous stem cell transplant usually have polatuzumab vedotin plus rituximab and bendamustine.

The clinical evidence is from a small study that did not directly compare tafasitamab plus lenalidomide with any other treatment. The committee considered that the study results were promising because they show that some people's disease responds to tafasitamab plus lenalidomide. Indirect evidence suggests that people who have tafasitamab plus lenalidomide have more time before their disease gets worse than people who have polatuzumab vedotin plus rituximab and bendamustine. It also suggests that they live longer. But there is uncertainty about these results because the survival times for people having polatuzumab vedotin plus rituximab and bendamustine used in the modelling do not reflect the real-world survival times of the treatment in clinical practice, compared with bendamustine and rituximab alone. The methods used for the indirect comparisons are also not clear.

Tafasitamab plus lenalidomide meets NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life. This is because people on standard treatment (polatuzumab vedotin plus rituximab and bendamustine) for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma are likely to live on average less than 2 years. But all the cost-effectiveness estimates for tafasitamab plus lenalidomide are above the range that NICE normally considers to be an acceptable use of NHS resources for end of life treatments. Therefore,

O que diz o racional do NICE:

- Alto grau de incerteza do estudo pivotal, devido à ausência de grupo comparador e tamanho da amostra reduzido
- Evidências indiretas possuem incertezas importantes, pois o tempo de sobrevida utilizado para pacientes em uso de polatuzumabe + bendamustina + rituximabe não refletem as estimativas de mundo real do tratamento na prática clínica
- Métodos utilizados para condução das comparações indiretas não são claros
- **Estimativa de custo-efetividade acima do limite estabelecido pelo NICE para tratamentos de fim de vida**

CADTH

Rationale for the Recommendation

One phase II, single-arm, open-label study (L-MIND; N = 81) evaluated the efficacy and safety of tafasitamab in combination with lenalidomide (i.e., tafasitamab plus lenalidomide) in adult patients with DLBCL who had relapsed after or were refractory to 1 to 3 previous systemic regimens and who were not candidates for ASCT. Although 57.5% (95% confidence interval [CI], 45.9% to 68.5%) of patients from the L-MIND study showed an objective response, there was a high degree of uncertainty regarding the magnitude of clinical benefit directly attributable to tafasitamab plus lenalidomide due to the nonrandomized, noncomparative, open-label study design and the small sample size. Further, due to the absence of a comparator arm, the potential clinical benefit of tafasitamab plus lenalidomide compared to other relevant treatment comparators was unknown. HRQoL was also not assessed in the L-MIND study. The sponsor submitted 3 indirect treatment comparisons (ITCs) that compared patients in the L-MIND study to patients treated with other therapies. However, given the methodological limitations of the analyses (i.e., heterogeneity, matching based on a limited number of variables, and small sample sizes), pERC was unable to determine the comparative efficacy of tafasitamab plus lenalidomide relative to other therapies. There was limited comparative data on harms; thus, no conclusions could be drawn regarding the relative safety of tafasitamab plus lenalidomide compared to other therapies.

Patients expressed a need for treatments that prolong survival and remission, control disease symptoms, improve HRQoL, and have fewer side effects compared to current therapies. While recognizing the need for additional effective treatment options for this vulnerable patient population, pERC was uncertain whether tafasitamab plus lenalidomide meets these important therapeutic needs given the limitations associated with the evidence reviewed.

O que diz o racional do CADTH:

- Alto grau de incerteza da magnitude do benefício clínico de tafasitamabe dadas as características do estudo L-MIND
- Ausência de braço comparador impede análise do potencial benefício clínico
- Comparações indiretas que possuem limitações metodológicas importantes (heterogeneidade, tamanho reduzido da amostra, número de variáveis limitadas etc.)
- Apesar de reconhecerem a necessidade médica não atendida para os pacientes, as limitações pontuadas impediram que o Comitê realizasse uma recomendação de reembolso

Registro de tafasitamabe na ANVISA – Parecer Público

Incertezas e limitações sobre efeitos favoráveis

A principal evidência que apoia este registro vem de um estudo de fase II de braço único para avaliar tafasitamabe em combinação com lenalidomida em 81 pacientes com LDGCB R/R que não eram elegíveis para TACT. A população de pacientes no estudo L-MIND é considerada pequena e o pacote clínico não pode ser considerado abrangente. Um outro estudo de braço único com um desenho otimizado e tamanho de amostra de acordo com um protocolo acordado foi solicitado no contexto da RDC n° 205/2017 (Termo de Compromisso).

O estudo principal L-MIND mostrou uma alta incidência de infecções, neutropenia e distúrbios gastrointestinais. Esses AEs são esperados em doenças hematológicas em um ambiente recidivante/refratário e considerados gerenciáveis. Sendo um estudo de fase II de braço único, torna-se difícil desvendar até que ponto o tafasitamabe contribui para a eficácia e os AEs globais. Além disso, o perfil de segurança deve ser visto no contexto dos resultados clínicos significativos de eficácia.

Como os dados do produto foram considerados limitados, foi solicitado um Termo de Compromisso para elucidar as incertezas restantes.

Devido às incertezas das evidências apresentadas à ANVISA, um Termo de Compromisso foi solicitado à detentora do registro

Data do registro	10/07/2023
Vencimento do registro	07/2026

Registro de epcoritamabe na ANVISA - Bula

1. INDICAÇÕES

EPKINLY® (epcoritamabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

Esta indicação foi aprovada com base em resultados de eficácia de Fase II com desfecho primário Taxa de Resposta Global (ver item 2. Resultados de Eficácia). A manutenção da aprovação para esta indicação, depende da verificação e descrição do benefício clínico nos estudos confirmatórios.

CONCLUSÕES

ALTA INCERTEZA DE EVIDÊNCIAS

AUSÊNCIA DE ESTUDO COM COMPARADOR ATIVO

COMPARAÇÕES INDIRETAS DE BAIXA QUALIDADE METODOLÓGICA

MODELO ECONÔMICO PARECE SUPERESTIMAR O EFEITO DO TRATAMENTO

INCORPORAÇÃO DE TAFASITAMABE PODE IMPLICAR EM CUSTOS INCREMENTAIS

Recomendamos a **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.

FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar

www.fenasaude.org.br /fenasaude/ /fenasaudeoficial /fenasaude/ /FenaSaúdeCanal /fenasaudeoficial

UAT 137 - MINJUVI® (tafasitamabe) no tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante

Agosto/2024

Confederação Nacional da Indústria

PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

Análise do PTC

Justificativas do proponente

1. O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), uma forma de Linfoma não-Hodgkin (LNH), é uma doença agressiva, que acomete principalmente idosos (mediana de idade ao diagnóstico de 66 anos).

2. Estima-se que entre 25% e 35% dos pacientes com LDGCB apresentem doença recidivada ou refratária e que destes, 50% sejam inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

3. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estima 12.040 novos casos de LNH para 2024, o que representa uma taxa de 5,57 novos casos por 100 mil habitantes para a população total.

4. Em estudo de mundo real, pacientes com LDGCB (80% com doença recidivada ou refratária) da França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido e EUA em 2021, apresentaram resultados significativamente piores que os valores de referência para todas as neoplasias para estado de saúde global, capacidade física, capacidade funcional, capacidade emocional, capacidade cognitiva, e capacidade social.

5. O *guideline* do NCCN (2024), recomenda que pacientes com LDGCB em segunda linha de tratamento, sem intenção de prosseguir para TCTH tem como regimes preferidos o uso de terapias de células CAR T (não registrado no Brasil), a combinação entre polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe ou o uso de tafasitamabe.

Análise do PTC

Justificativas do proponente

1. No contexto da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), medicamentos injetáveis para o tratamento de neoplasias possuem cobertura obrigatória.

2. Pacientes com LDGCB recidivados ou refratários não elegíveis ao TCTH podem receber regimes quimioterápicos compostos por rituximabe, gemcitabina, carboplatina, bendamustina, doxorrubicina, dentre outros, além de polatuzumabe vedotina, que apesar de estar listada dentre as opções preferencialmente recomendadas por guideline internacional recente.

3. Pode-se afirmar que tais pacientes são subtratados com terapias que já não são mais recomendadas por não representarem o melhor tratamento disponível atualmente ou por limitações de segurança.

4. Tafasitamabe em combinação com lenalidomida apresenta-se como uma terapia alternativa recomendada pelo NCCN dentre os regimes de preferência para pacientes com LDGCB recidivados ou refratários não elegíveis ao TCTH e seria uma opção no contexto da ANS para atender à esta demanda não atendida.

Análise do PTC

Justificativas do proponente

1. Tafasitamabe é um anticorpo monoclonal humanizado específico para CD19, da subclasse de imunoglobulina G (IgG), produzido em ovário de hamster chinês, por tecnologia de DNA recombinante.
2. É indicado em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia, para o tratamento de pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo casos de linfoma de baixo grau, e que são inelegíveis para TCTH.
3. O tafasitamabe possui registro na ANVISA desde 10/07/2023.
4. No cenário internacional, tafasitamabe foi aprovado em 2021 pela agência europeia (EMA), e em 2020 pela americana (FDA) sob o nome de Monjuvi® para a mesma indicação proposta no Brasil.
5. A dose recomendada é de 12 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa (Tabela a seguir).
6. Tafasitamabe associado à lenalidomida deve ser interrompido após um máximo de 12 ciclos, recebendo tafasitamabe como agente único nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias (interromper em caso de progressão de doença ou toxicidade inaceitável).

Análise do PTC

Justificativas do proponente

Tabela 4. Posologia de MINJUVI® (tafasitamabe) segundo fabricante.

Ciclo*	Recomendação
Um	Infusão nos dias um, quatro, oito, 15 e 22
Dois e três	Infusão nos dias um, oito, 15 e 22
Quatro (até progressão da doença)	Infusão nos dias um e 15

Fonte: United Medical, 2024. (32) *Cada ciclo tem 28 dias.

Tabela 5. Recomendações por agências de avaliação de ATS.

País	*Status* da avaliação	Ano da avaliação	Indicação	Justificativa
Canadá (35)	Não incorporado	2022	Em combinação com lenalidomida para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, sem outra especificação, incluindo LDGCB de baixo grau, que são inelegíveis para TCTH autólogo	Incertezas sobre as evidências clínicas
Canadá – Québec (36)	Incorporado	2022	Em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com tafasitamabe, para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, que não são elegíveis para TCTH	-
Escócia (37)	Não incorporado	2023	Em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com tafasitamabe, para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, que não são elegíveis para TCTH	Incertezas na análise econômica associadas a limitações sobre as evidências clínicas (falta de robustez, tamanho amostral reduzido)
Espanha (38)	Incorporado	2024	Em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com tafasitamabe, para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, que não são elegíveis para TCTH	-
Reino Unido (39)	Não incorporado	2023	Para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário que não podem receber TCTH	Incertezas sobre as evidências clínicas (falta de robustez, tamanho amostral reduzido) e sobre a avaliação econômica

As agências de ATS da Grécia, Itália, Polônia e Dinamarca avaliaram o tafasitamabe, aprovando-o com recomendação.

Análise do PTC

Análise de evidência - Métodos

Pergunta de pesquisa: MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo?

- ✓ O demandante apresentou uma revisão onde buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos que avaliaram tafasitamabe no tratamento de pacientes adultos LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2024 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase.
- ✓ Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de ATS e em instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

Análise do PTC

Análise de evidência

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo
I - Intervenção	MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe
C – Comparação	Sem restrição
O – Desfechos	SG, SLP, resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do PTC

Análise de evidência Métodos

Tabela 9. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (47)
ECRs	*Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) (48)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (49) *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (50)
Estudos quasi-experimentais	*Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraial Checklist for quasi-experimental studies* (51)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	*Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraial Checklist for Cohort Studies* (52)

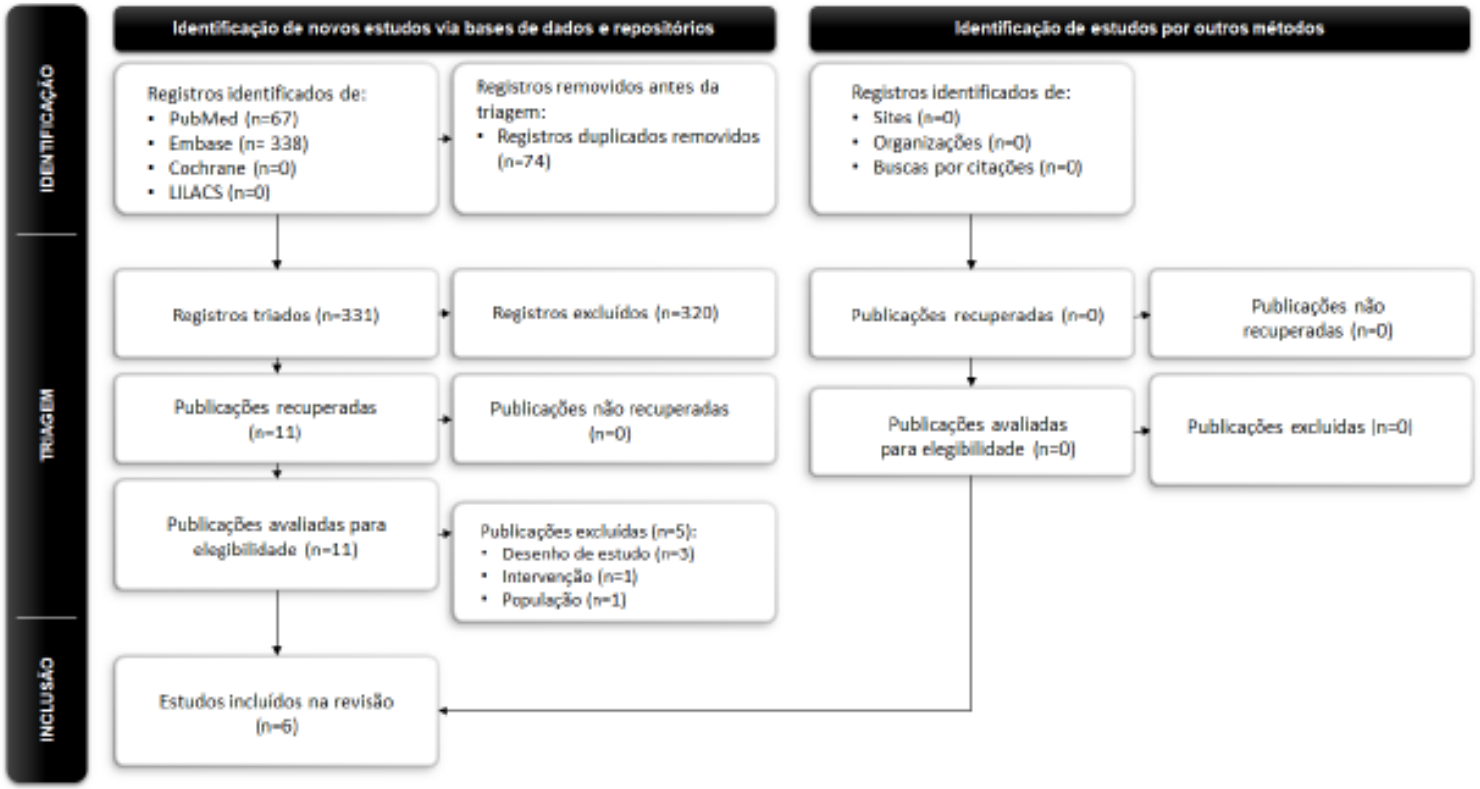
Na avaliação da qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho, foi utilizado as recomendações do *GRADE*.

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do PTC

Análise de evidência

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: Dossiê do demandante

Análise do PTC

Análise de evidência

Tabela 10. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

	Autores	Publicação	Ano	Referência
1.	Salles *et al.*	*The Lancet Oncology*	2020	(44)
2.	Duell *et al.*	*Haematologica*	2021	(53)
3.	Cordoba *et al.*	*Advances in Therapy*	2022	(54)
4.	Duell *et al.*	*Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*	2022	(55)
5.	Messori *et al.*	*European Review for Medical and Pharmacological Sciences*	2022	(56)
6.	Duell *et al.*	*Haematologica*	2024	(57)

Das seis publicações que reportaram os dados de **duas comparações indiretas** e os dados do EC L-MIND.

Dentre as quatro publicações do L-MIND, permitiu-se a inclusão de **dois resumos de congresso** que reportaram dados mais atualizados de eficácia e segurança.

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do PTC

Análise de evidência

Métodos

Tabela 21. Classificação da qualidade das evidências.

Desfechos	Classificação
SLP	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
SG	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Taxa de resposta objetiva	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Duração da resposta	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Controle da doença	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo até tratamento seguinte	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: Dossiê do demandante

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

		Certainty assessment					Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
SLP							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	⊕⊕◯◯ Baixa
SG							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	⊕⊕◯◯ Baixa
Taxa de resposta objetiva							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	⊕⊕◯◯ Baixa
Duração da resposta							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	⊕⊕◯◯ Baixa
Controle da doença							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	⊕⊕◯◯ Baixa
Tempo até tratamento seguinte							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	⊕⊕◯◯ Baixa
Segurança							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	⊕⊕◯◯ Baixa

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão. [a]O tamanho amostral reduzido pode ter influenciado na amplitude do IC, levando a imprecisão.

Análise do PTC

Análise de evidência

Considerações sobre a qualidade da evidência:

- ✓ A certeza da qualidade da evidência para todos os desfechos avaliados no Ensaio Clínico foi avaliada como baixa pelo próprio demandante. Avaliação que na presente análise crítica é ratificada.
- ✓ Os outros estudos incluídos, a avaliação é prejudicada, sendo dois deles por serem comparações indiretas e dois outros, por serem resumos apresentados em congresso.
- ✓ Conclui-se que de modo geral, o presente PTC apresenta estudos com **baixa ou muito baixa** certeza da qualidade de evidência para a proposta/condição indicada.

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Premissas

- ✓ O demandante apresentou uma AIO em horizonte temporal de cinco anos na perspectiva do SSS.
- ✓ A intervenção adotada neste estudo foi tafasitamabe em combinação com lenalidomida.
- ✓ No contexto do SSS, medicamentos injetáveis para o tratamento de neoplasias possuem cobertura obrigatória, os seguintes regimes quimioterápicos foram adotados como comparadores para a análise: Pola-BR, Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina (R-GemOx), Rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP), Rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo (R-ICE).
- ✓ Considerando o cenário de incerteza jurídica optou-se por incluir o axicabtageno ciloleucel (CAR-T Cel), como um comparador nesta análise de impacto orçamentário, porém, em um cenário alternativo.
- ✓ A população elegível foi estimada por abordagem epidemiológica, partindo da incidência de casos de LDGCB, no Brasil, pela projeção realizada por Kanas et al., 2022.
- ✓ Os custos utilizados na AIO foram extraídos diretamente do modelo de custo-efetividade.
- ✓ Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para avaliar a influência dos seguintes parâmetros no resultado: Participação de mercado - cenários de menor e maior participação de mercado, no cenário projetado, em relação ao utilizado no cenário base e Taxa de recidivados ou refratários: variação de ±20% (24% e 36%).

Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 2. Estimativa da população elegível (2024-2028).

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028	Referência
Incidência estimada (por 100 mil)	9,29	9,42	9,56	9,70	9,83	Projeção linear (Tabela 1)
População brasileira	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	(16)
População incidente no Brasil	20.219	20.643	21.063	21.481	21.897	Calculado
Pacientes refratários ou recidivados	30%	30%	30%	30%	30%	(17)
Não elegíveis ao transplante	50%	50%	50%	50%	50%	(3)
Com acesso a planos de saúde	26,1%	26,1%	26,1%	26,1%	26,1%	(18)
População elegível	**792**	**808**	**825**	**841**	**857**	**Projetado**

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 3. Cenário referência.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	14,0%	13,2%	12,5%	11,9%	11,3%
R-DHAP	32,6%	30,8%	29,1%	27,7%	26,3%
R-ICE	46,5%	44,0%	41,5%	39,5%	37,5%
Axicabtageno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 4. Cenário projetado.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	12,9%	11,4%	9,9%	8,7%	7,5%
R-DHAP	30,1%	26,6%	23,1%	20,3%	17,5%
R-ICE	43,0%	38,0%	33,0%	29,0%	25,0%
Axicabtageno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 5. Cenário com axicabtageno ciloleucel: Referência.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	13,5%	12,8%	11,9%	11,3%	10,5%
R-DHAP	31,5%	29,8%	27,7%	26,3%	24,5%
R-ICE	45,0%	42,5%	39,5%	37,5%	35,0%
Axicabtageno	3,0%	3,0%	4,0%	4,0%	5,0%

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 6. Cenário com axicabtageno ciloleucel: Projetado.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	12,5%	11,0%	9,4%	8,2%	6,8%
R-DHAP	29,2%	25,7%	21,9%	19,1%	15,9%
R-ICE	41,8%	36,8%	31,3%	27,3%	22,8%
Axicabtageno	2,5%	2,5%	3,5%	3,5%	4,5%

Fonte: Dossiê do demandante

AIO

Resultados

Tabela 10. Número de pacientes em tratamento com cada uma das alternativas terapêuticas.

Cenário referência					
Tratamento	**2024**	**2025**	**2026**	**2027**	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	0	0	0	0	0
Pola-BR	55	97	140	177	214
R-GemOx	110	107	103	100	96
R-DHAP	258	249	240	233	225
R-ICE	368	356	342	332	321
Axicabtageno	0	0	0	0	0
Cenário projetado					
Tratamento	**2024**	**2025**	**2026**	**2027**	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	55	97	140	177	214
Pola-BR	55	97	140	177	214
R-GemOx	102	92	82	73	64
R-DHAP	238	215	190	171	150
R-ICE	340	307	272	244	214
Axicabtageno	0	0	0	0	0

Fonte: Dossiê do demandante

AIO

Resultados

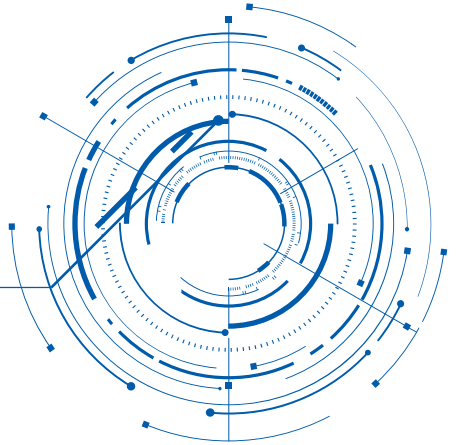
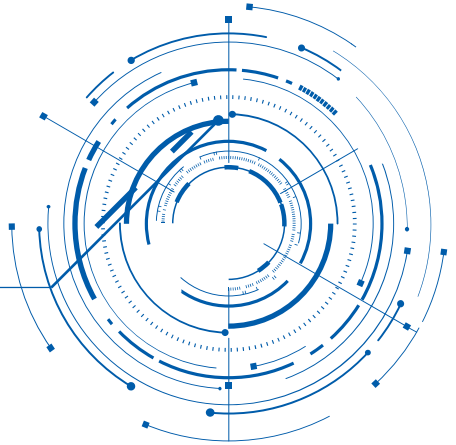


Tabela 11. Impacto orçamentário (em R$).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Projetado	**135.496.293**	**176.194.207**	**216.128.575**	**249.840.163**	**284.270.295**	**1.061.929.533**
Tafasitamabe + lenalidomida	32.277.504	56.963.173	82.659.187	104.500.243	127.095.497	403.495.603
Pola-BR	26.663.896	46.937.364	68.004.652	85.837.604	104.272.180	331.715.697
R-GemOx	17.954.335	16.451.649	14.724.129	13.268.361	11.696.123	74.094.597
R-DHAP	23.208.924	22.972.334	21.028.244	19.273.065	17.303.789	103.786.355
R-ICE	35.391.633	32.869.686	29.712.363	26.960.891	23.902.707	148.837.280
Axicabtageno	0	0	0	0	0	0
Referência	**109.450.001**	**130.399.189**	**149.803.018**	**166.125.980**	**182.555.566**	**738.333.754**
Tafasitamabe + lenalidomida	0	0	0	0	0	0
Pola-BR	26.663.896	46.937.364	68.004.652	85.837.604	104.272.180	331.715.697
R-GemOx	19.415.735	19.029.938	18.468.882	18.004.424	17.456.169	92.375.148
R-DHAP	25.098.023	26.444.046	26.149.065	25.839.615	25.358.584	128.889.332
R-ICE	38.272.347	37.987.842	37.180.418	36.444.337	35.468.633	185.353.577
Axicabtageno	0	0	0	0	0	0
Incremental	**26.046.292**	**45.795.018**	**66.325.557**	**83.714.183**	**101.714.728**	**323.595.779**
População estimada com acesso a planos de saúde	51.256.083	52.786.078	54.535.320	56.674.425	59.459.416	274.711.322
Custo incremental por beneficiário	**R$ 0,51**	**R$ 0,87**	**R$ 1,22**	**R$ 1,48**	**R$ 1,71**	**R$ 1,18**

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do Impacto orçamentário (AIO)



Segundo o demandante, a incorporação de tafasitamabe + lenalidomida em um cenário em que axicabtageno ciloleucel, fosse uma opção de tratamento no SSS faz com que haja uma redução de 15% no impacto orçamentário quando comparado ao cenário em que a tecnologia não está disponível.

Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 14. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos (em R$).

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 7 e Tabela 8)	286.825.291	395.375.686
Taxa de recidivados ou refratários (24% e 36%)	258.876.23	388.314.935

Fonte: Dossiê do demandante

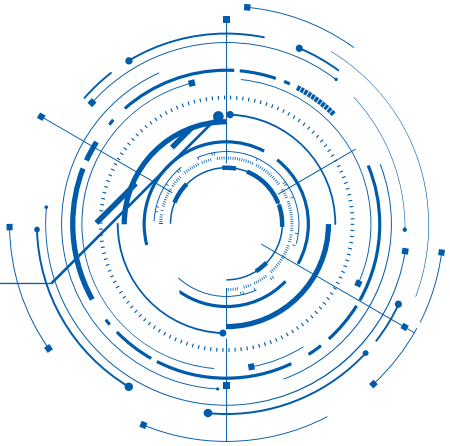
Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Análise crítica da AIO: conduzida dentro dos requisitos e métodos apropriados (recomendados), no entanto, o cálculo da população elegível deveria se basear na demanda aferida com base no número de pacientes com a doença em questão e nas condições clínicas propostas (linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante), atendidos no SSS.

O IO incremental estimado em cinco anos, poderia atingir, segundo a análise de sensibilidade, mais de R$ 395 milhões.

Fonte: Dossiê do demandante

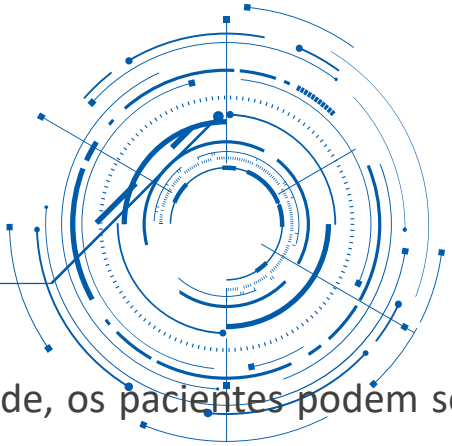
Avaliação econômica



Considerações e premissas

- ✓ O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU), na perspectiva do SSS, empregando um modelo de sobrevida particionado, em horizonte temporal de 20 anos, aplicando taxa de desconto de 5% para desfecho e custos.
- ✓ Foram considerados custos médicos diretos relacionados aos administração de medicamentos, custo de manejo do paciente em sobrevida livre de progressão (SLP) e em progressão (DP), monitoramento e manejo de EAs.
- ✓ A intervenção foi tafasitamabe em combinação com lenalidomida.
- ✓ Os comparadores foram Pola-BR, Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina (R-GemOx), Rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP), Rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo (R-ICE), validados por painel de especialistas.
- ✓ Como comparador, considerando-se cenário de incerteza jurídica optou-se por incluir o axicabtageno ciloleucel (CAR-T Cell), nesta avaliação econômica, porém, em cenário alternativo.
- ✓ O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ),

Avaliação econômica

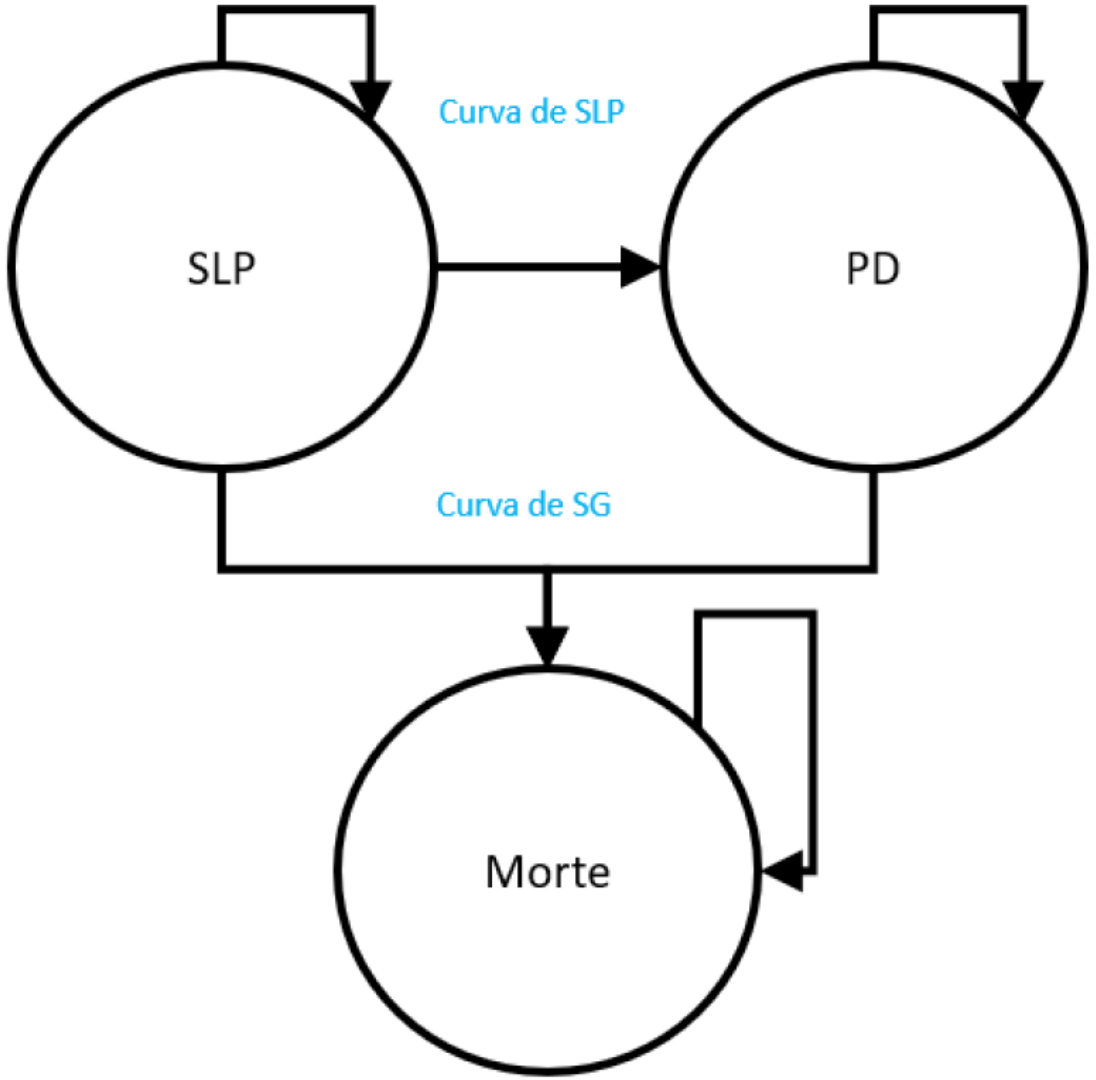


Considerações e premissas

- ✓ O modelo usou três estados de saúde mutuamente exclusivos: SLP, PD e morte. Dentro destes estados de saúde, os pacientes podem ser considerados em tratamento, quando em uso da intervenção, ou fora de tratamento, quando descontinuam o regime de tratamento em que se encontram.
- ✓ As transições entre estados de saúde para pacientes tratados com tafasitamabe + lenalidomida foram determinadas através da extrapolação das curvas de Kaplan-Meyer (KM), apresentadas no estudo L-MIND, por funções paramétricas de sobrevivência, para sobrevida global (SG), SLP e tempo em tratamento (TTO).
- ✓ A SG e SLP para os demais comparadores foi estimada indiretamente através da aplicação do hazard ratio (HR) obtido por uma MAIC.
- ✓ O modelo adotou a premissa de cura, com base em validação por painel de especialistas, a partir de 5 anos após o início do tratamento, implicando que, para os pacientes permanecendo em SLP após 5 anos do início do tratamento, a taxa de mortalidade seria equivalente aquela da população geral.
- ✓ O modelo considerou, com base em validação por painel de especialistas, o conceito de SLP prolongada, após 2 anos em SLP, onde o monitoramento do paciente passa a ocorrer em intervalos mais prolongados.
- ✓ Os resultados foram expressos pela razão de custo-utilidade incremental (RCUI).

Avaliação econômica

Figura 1. Representação esquemática do modelo.



Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Tabela 4. Efeito relativo do tratamento (HR).

Tafasitamabe + lenalidomida vs	SG HR (IC 95%)	SLP HR (IC 95%)
Pola-BR	0,41 (0,19; 0,90)	0,39 (0,14; 1,06)
R-GemOx	0,55 (0,28; 1,06)	0,59 (0,30; 1,17)

Fonte: Adaptado de Cordoba ,2022. (16) SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Tabela 5. Efeito relativo do tratamento (HR): tafasitamabe + lenalidomida *vs.* axicabtageno ciloleucel.

Tafasitamabe + lenalidomida vs	SG HR	SLP HR
Axicabtageno ciloleucel	0,76	0,50

Fonte: Adaptado de Salles, 2020, e Houot, 2023. (15,18) SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Tabela 7. Tempo mediano de exposição ao tratamento.

Comparador	Mediana	Referência
Pola-BR	2,42 meses (aproximadamente 4 ciclos de 3 semanas)	(20)
R-GemOx	7,50 ciclos de 2 semanas	(21)
R-DHAP*	3 ciclos de 3 semanas	(22)
Axicabtageno	Infusão única	-

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Tabela 8. Incidência de eventos adversos.

Comparador	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	Axicabtageno	R-GemOx	R-DHAP/R-ICE
Anemia	7,4%	28,20%	38,7%	33.00%	22,80%
Redução da creatinina					7,00%
Anorexia					5,30%
Diarreia					7,00%
Neutroopenia febril	12,3%	10,30%			22,80%
Citopenia			37,1%		
Fadiga					12,30%
Hipocalemia	6,2%				22,80%
Leucopenia	11,1%				
Nausea					17,50%
Neutropenia	49,4%	46,20%		73,00%	78,90%
Pneumonia	9,9%				5,30%
Trombocitopenia	17,3%	41,00%	38,7%	23,00%	91,20%
Vômitos					12,30%
Infecções			24,2%		5,30%

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Tabela 9. Valores de *utility*.

Estado de saúde	Utility
SLP	0,72
PD	0,65
Morte	0,00

Fonte: Adaptado de NICE, 2020. (20) SLP: sobrevida livre de progressão; PD: doença em progressão.

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Tabela 10. Custo de aquisição de medicamentos.

Medicamento	Apresentação 1	Preço 1	Apresentação 2	Preço 2	Apresentação 3	Preço 3	Apresentação 4	Preço 4
Tafasitamabe + lenalidomida								
Tafasitamabe	200 mg	R$ 5.504,13						
Lenalidomida	5 mg x 14 comp	R$ 15.977,74	10 mg x 14 comp	R$ 16.752,31	15 mg x 14 comp	R$ 17.670,29	25 mg x 14 comp	R$ 19.437,37
Pola-BR								
Polatuzumabe	140 mg	R$ 74.206,73						
Bendamustina	25 mg	R$ 416,99	100 mg	R$ 1.667,96				
Rituximabe	500 mg	R$ 9.215,33	100 mg x 2 frascos	R$ 3.691,71				
R-GemOx								
Rituximabe	500 mg	R$ 9.215,33	100 mg x 2 frascos	R$ 3.691,71				
Gencitabina	200 mg	R$ 247,56	1.000 mg	R$ 1.235,10				
Oxaliplatina	50 mg	R$ 2.634,81	100 mg	R$ 5.269,85				
R-DHAP								
Rituximabe	500 mg	R$ 9.215,33	100 mg x 2 frascos	R$ 3.691,71				

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Custo de aquisição de medicamentos - continuação

Dexametasona	0,5 mg x 20 comp	R$ 8,70	4 mg x 10 comp	R$ 18,13	0,8 mg x 20 comp	R$ 10,79
Citarabina	500 mg x 10 frascos	R$ 1.195,04	1.000 mg x 1 frasco	R$ 197,83		
Cisplatina	100 mg	R$ 308,09	50 mg	R$ 154,06	10 mg	R$ 75,88
R-ICE						
Rituximabe	500 mg	R$ 9.215,33	100 mg x 2 frascos	R$ 3.691,71		
Ifosfamida	1.000 mg x 10 frascos	R$ 2.057,19	2.000 mg x 10 frascos	R$ 3.692,26		
Carboplatina	50 mg	R$ 468,79	150 mg	R$ 947,02	450 mg	R$ 2.453,79
Etoposídeo	100 mg x 10 frascos	R$ 985,09				
Axicabtageno	---	R$ 2.307.933,78				

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Tabela 11. Posologia utilizada.

Medicamento	Dose	Custo por dose	
Tafasitamabe + lenalidomida	**Ciclos de 4 semanas**		
Tafasitamabe	12 mg/kg	R$	27.024,86
Lenalidomida	25 mg	R$	1.295,82
Pola-BR	**Ciclo de 3 semanas**		
Polatuzumabe	1,8 mg/kg	R$	104.793,74
Bendamustina	90 mg/m²	R$	2.969,54
Rituximabe	375 mg/m²	R$	13.639,44
R-GemOx	**Ciclos de 2 semanas**		
Rituximabe	375 mg/m²	R$	13.639,44
Gencitabina	1.000 mg/m²	R$	2.244,20
Oxaliplatina	100 mg/m²	R$	11.009,30
R-DHAP	**Ciclos de 3 semanas**		
Rituximabe	375 mg/m²	R$	13.639,44
Dexametasona	40 mg	R$	18,13
Citarabina	2.000 mg/m²	R$	826,64
Cisplatina	100 mg/m²	R$	643,67
R-ICE	**Ciclos de 3 semanas**		
Rituximabe	375 mg/m²	R$	13.639,44
Ifosfamida	5.000 mg/m²	R$	1.846,13
Carboplatina	800 mg	R$	4.816,62
Etoposídeo	100 mg/m²	R$	197,02
Axicabtageno ciloleucel	**Uma infusão**	R$	2.307.933,78

Tabela 13. Custo de monitoramento.

Regime	Custo por ciclo de 4 semanas	
Tafasitamabe + lenalidomida	R$	1.131,05
Pola-BR	R$	985,49
R-GemOx	R$	238,74
R-DHAP	R$	985,49
R-ICE	R$	238,74
Axicabtageno ciloleucel	R$	6,63

Tabela 14. Custo de manejo de EAs.

Regime	Custo por ciclo de 4 semanas	
Tafasitamabe + lenalidomida	R$	6.463,29
Pola-BR	R$	7.933,97
R-GemOx	R$	8.543,66
R-DHAP	R$	15.331,80
R-ICE	R$	15.331,80
Axicabtageno	R$	9.496,93

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Tabela 18. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx	R-DHAP	R-ICE
Custo total	R$ 604.970	R$ 490.044	R$ 181.208	R$ 116.679	R$ 111.125
AVAQs	3,44	1,37	1,92	2,07	2,07
AVs	4,85	1,93	2,72	2,94	2,94
RCUI (R$ / AVAQ ganho)	--	R$ 55.266	R$ 278.539	R$ 355.450	R$ 359.492
RCEI	--	R$ 39.396	R$ 199.165	R$ 256.563	R$ 259.481

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

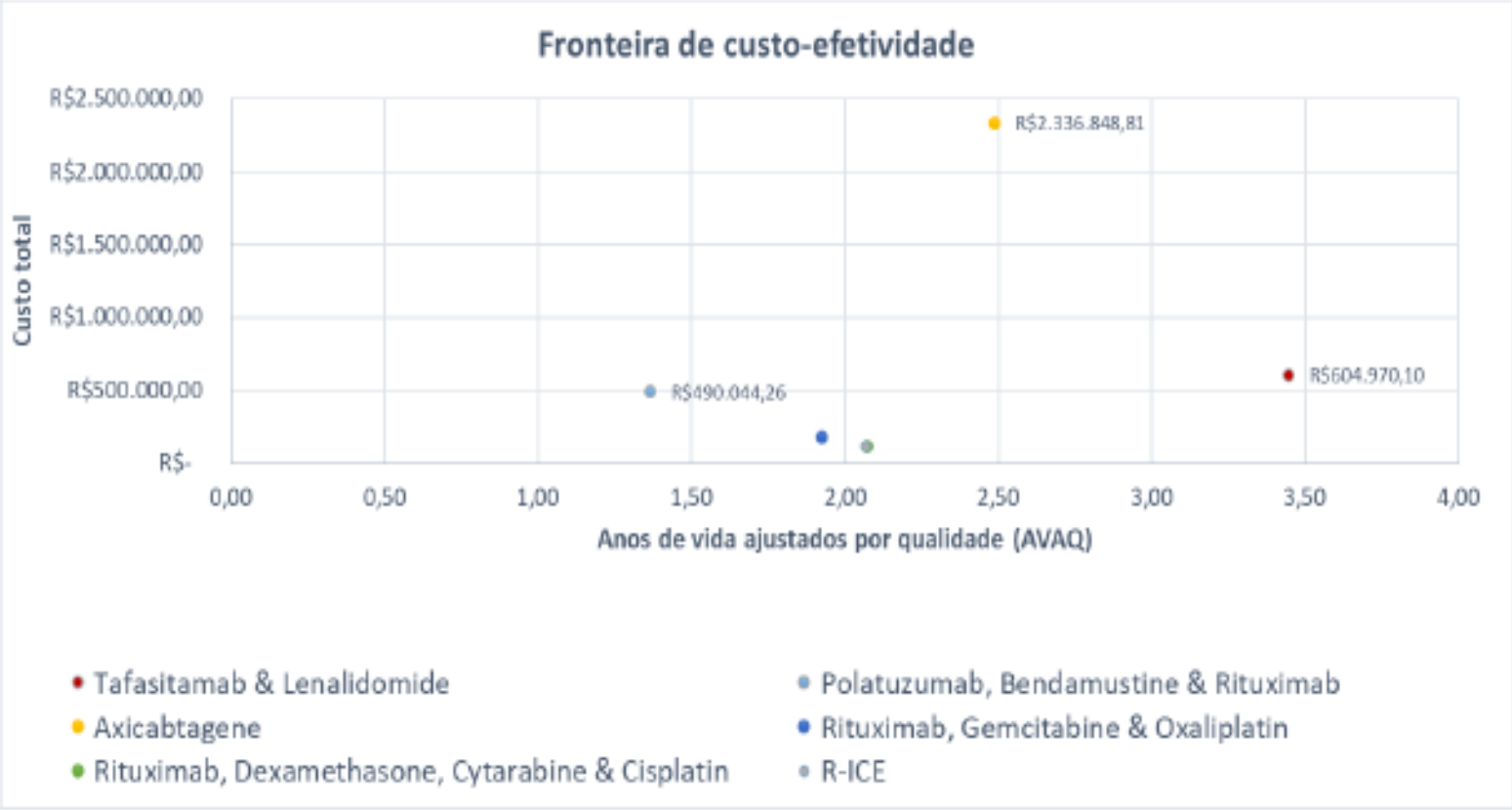
Tabela 19. Resultado da análise de custo-efetividade: tafasitamabe + lenalidomida *vs.* axicabtageno ciloleucel.

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Axicabtageno ciloleucel	Incremental
Custo total	R$ 604.970	R$ 2.336.849	-R$ 1.731.879
AVAQs	3,44	2,49	0,96
AVs	4,85	3,63	1,21
RCUI (R$ / AVAQ ganho)			Dominante
RCEI (R$ / AV ganho)			Dominante

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

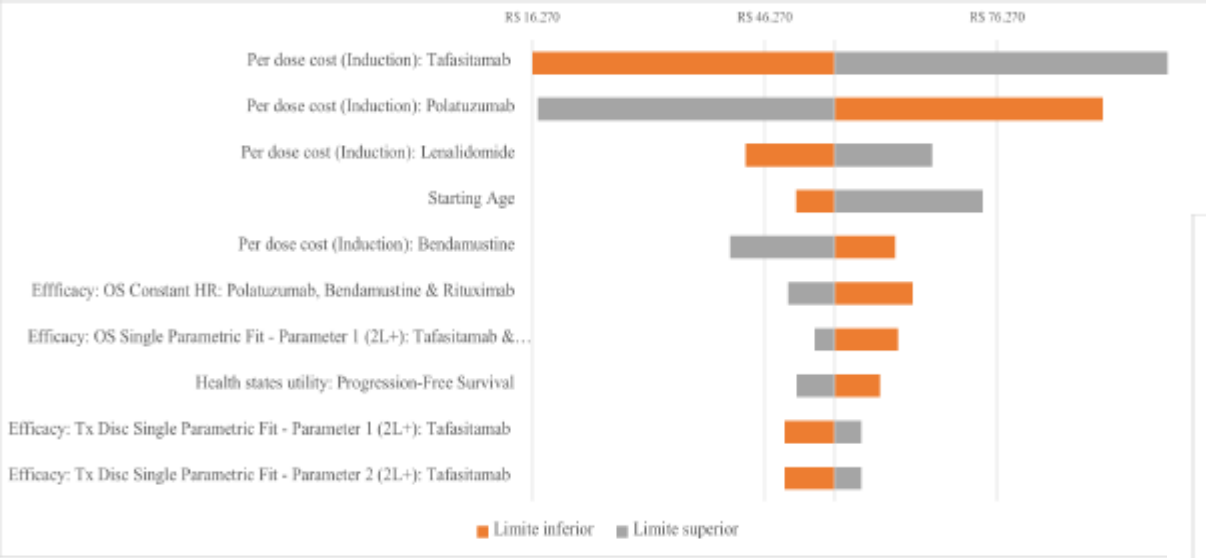
Figura 6. Fronteira de eficiência.



Fonte: Dossiê do demandante

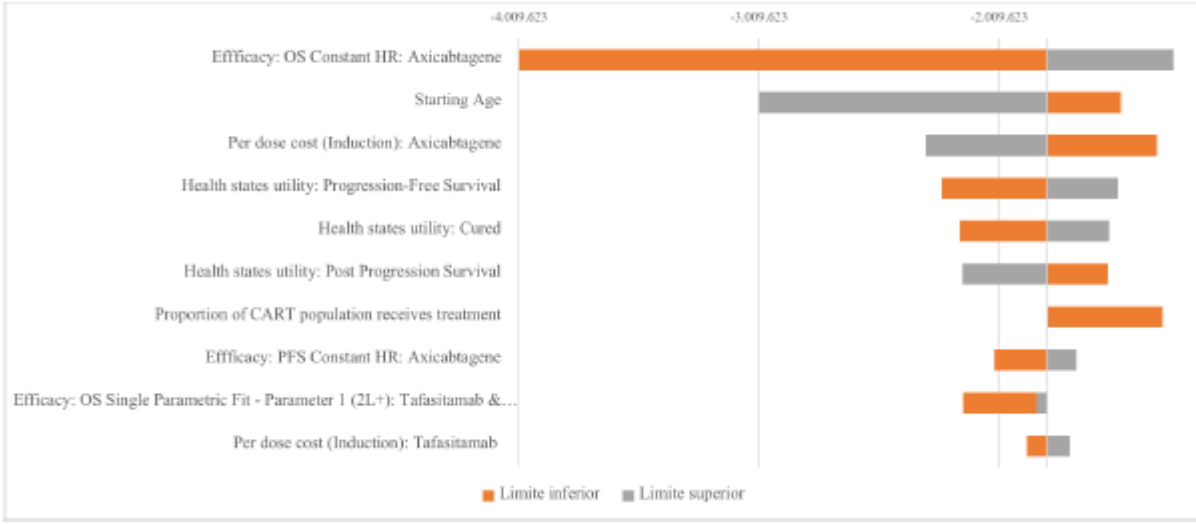
Avaliação econômica

Figura 7. Diagrama de tornado – Pola-BR.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 8. Diagrama de tornado – Axicabtageno isoleucel



Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Figura 9. Diagrama de tornado – R-GemOx.

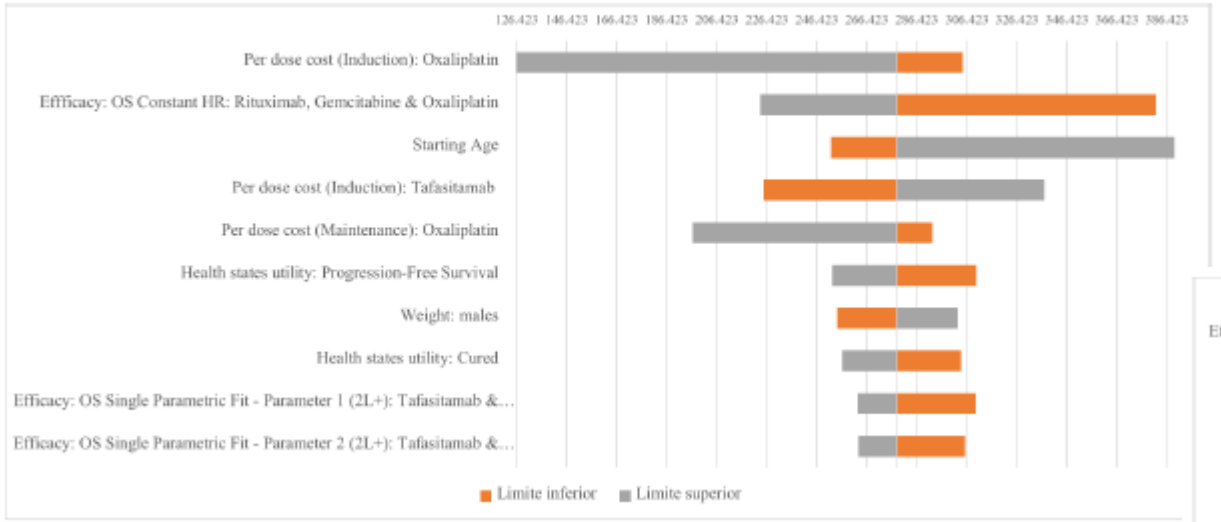
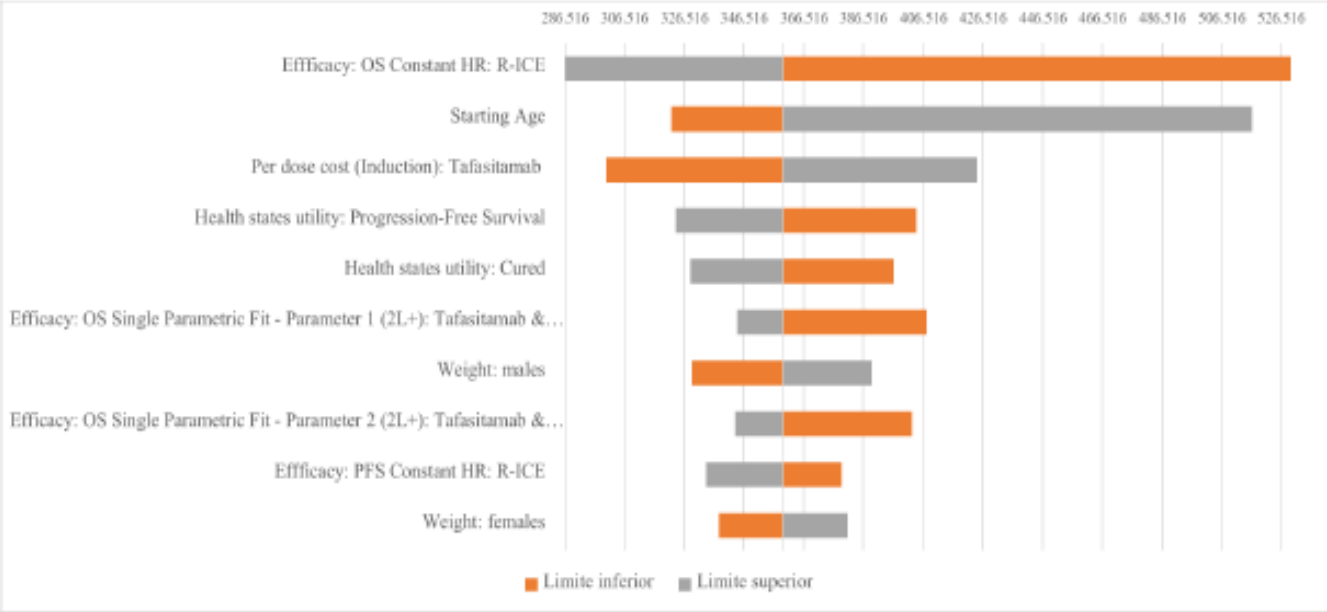


Figura 10. Diagrama de tornado – R-DHAP.

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Figura 11. Diagrama de tornado – R-ICE.



Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Figura 12. Plano de custo-efetividade – Pola-BR.

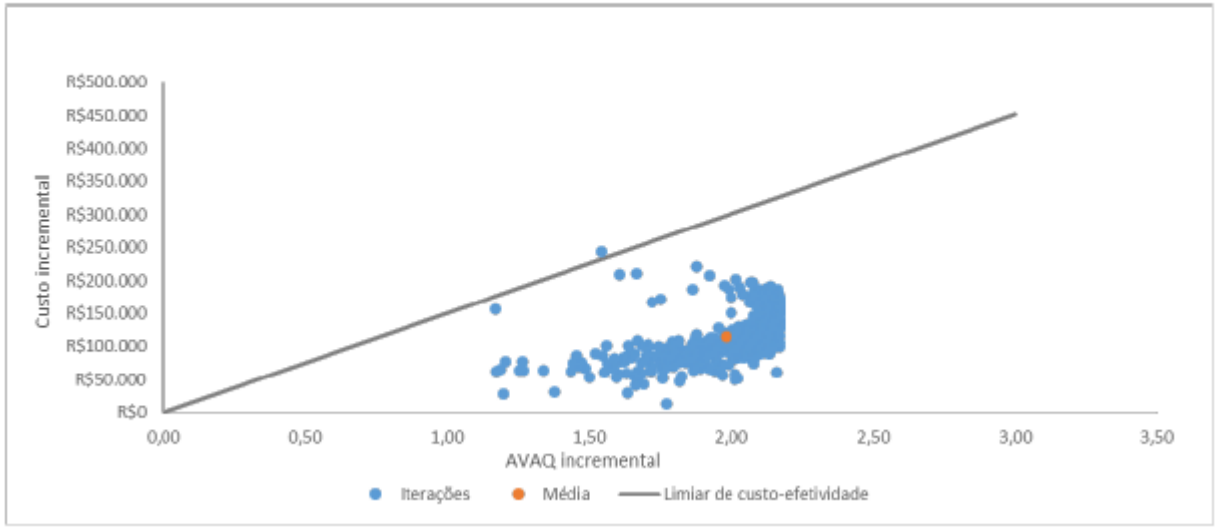
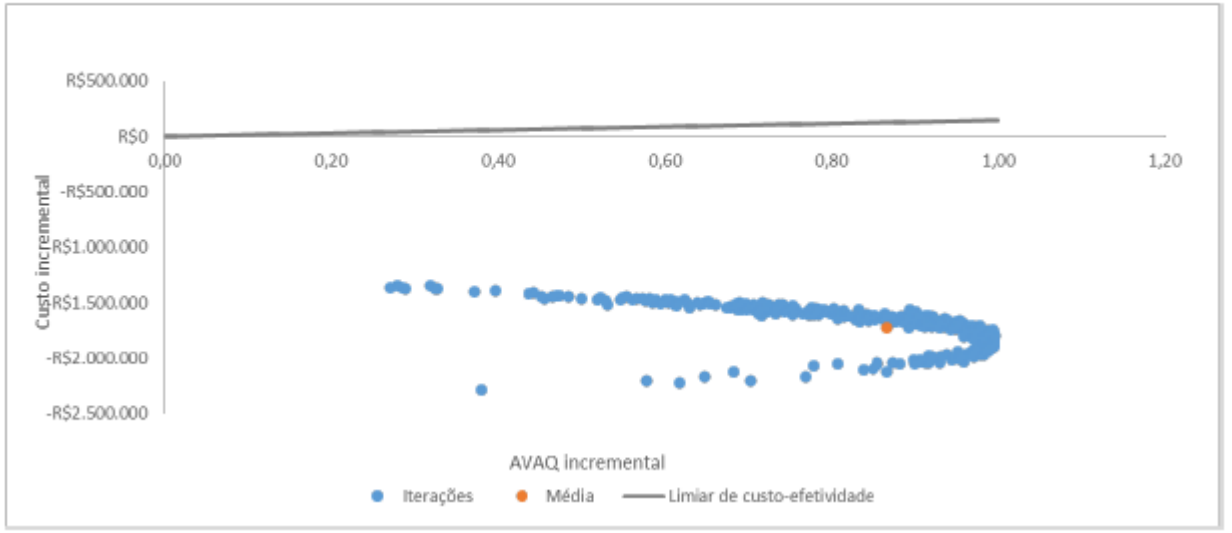


Figura 13. Plano de custo-efetividade – Axicabtageno isoleucel.



Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Figura 14. Plano de custo-efetividade – R-GemOx.

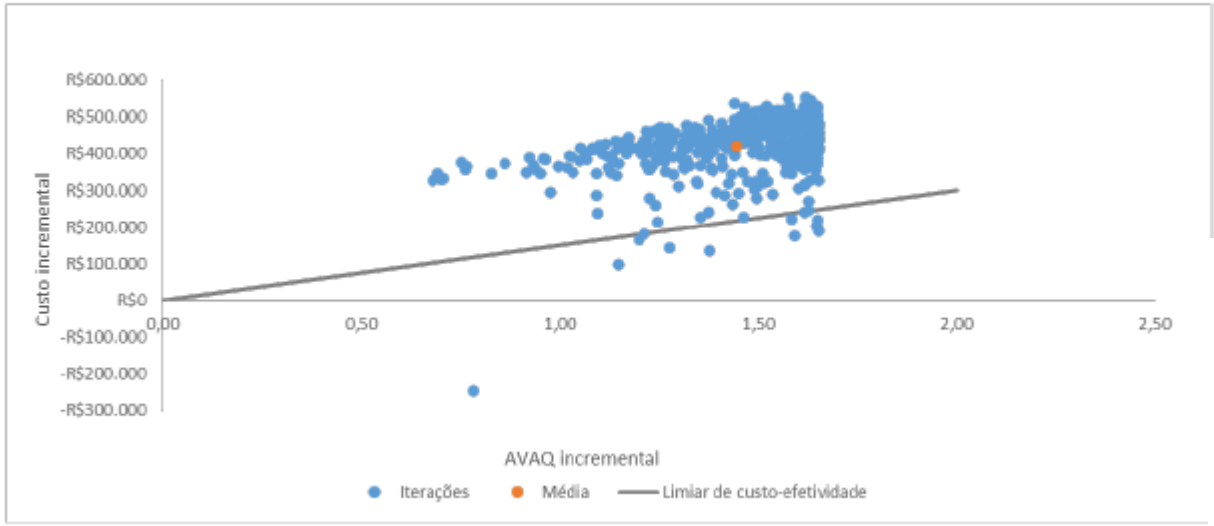
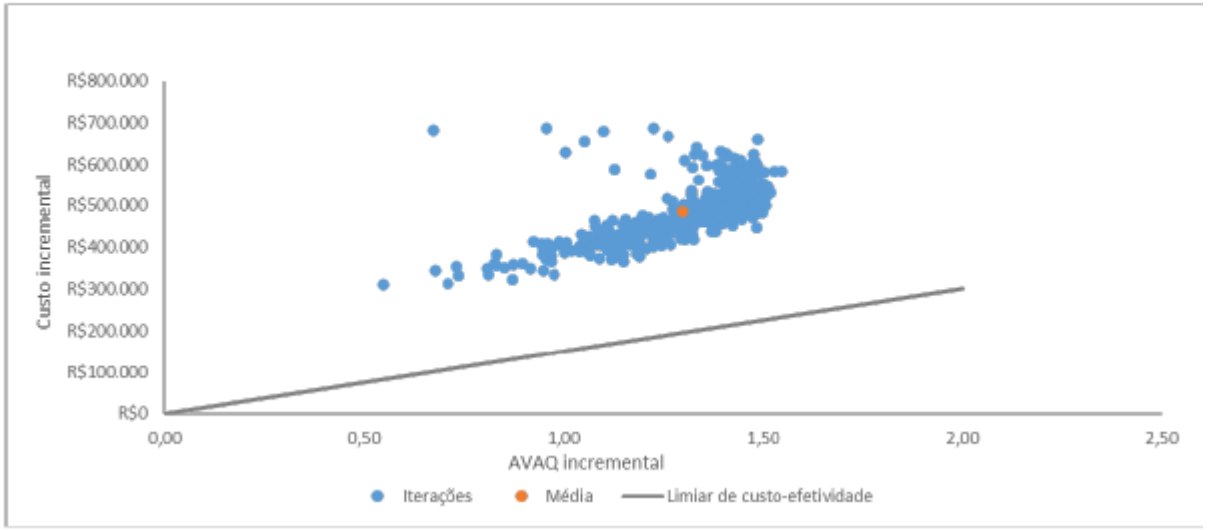


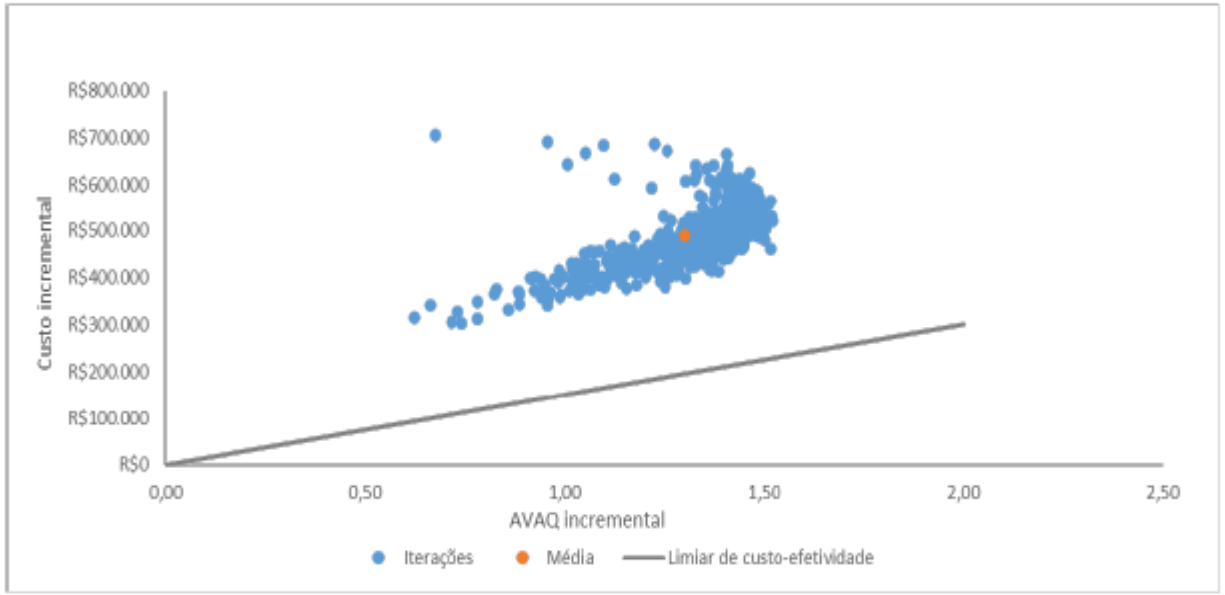
Figura 15. Plano de custo-efetividade – R-DHAP.



Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

Figura 16. Plano de custo-efetividade – R-ICE.



Fonte: Dossiê do demandante

Análise crítica da Avaliação Econômica

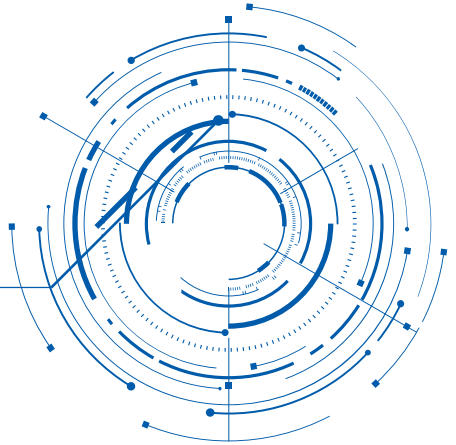
Pontos positivos

1. A avaliação econômica seguiu todas as normas, recomendações e premissas de uma ACU bem conduzida e bem apresentada, conforme as diretrizes atuais da ISPOR e NICE.
2. As análises de sensibilidade, sobretudo as probabilísticas, demonstram muito bem a grande amplitude de possíveis variações nos resultados de RCUI.

Pontos negativos

1. As utilidades foram extraídas de estudo L-MIND um estudo de fase 2 comparador, sendo necessário recorrer resultado de MAIC (comparação indireta).
2. Foi usada a premissa de que os regimes R-DHAP e R-ICE teriam o mesmo efeito relativo de R-GemOx, por tratar-se de regimes baseados em rituximabe associado à quimioterapia.
3. Na comparação com axicabtageno ciloleucel recorreu-se a uma comparação naive.
4. Aparentemente o modelo de sobrevida particionado não seria o melhor para capturar a história natural da doença em questão.

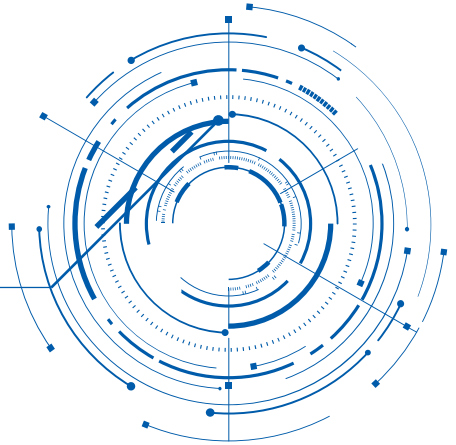
Recomendação



- ✓ Considerando-se a qualidade da certeza de evidência como a baixa a muito baixa no estudo apresentado.
- ✓ Considerando-se que não houve comparação direta do da intervenção com os comparadores ideais.
- ✓ Considerando-se que na AIO a população elegível foi estimada com base em dados epidemiológicos e não em demanda aferida.
- ✓ Considerando que as Utilidades empregadas derivam de fontes inadequadas (estudo de fase 2, sem comparador) e MAIC (comparação indireta)
- ✓ Considerando-se que na ACU, o modelo de sobrevida particionada na condição em questão não é o mais indicado, podendo gerar grande variações no resultado.

Sugere-se, no momento, a não incorporação condicional da tecnologia avaliada, sobretudo pela incerteza de evidências.

Recomendação



Condicionantes

✓ Redução de preço

✓ Simulação de AIO com população elegível estimada por demanda aferida

✓ Simulação de ACU com modelo de Markov ou SED.

Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP

UAT 137

TAFASITAMABE EM COMBINAÇÃO COM LENALIDOMIDA PARA O TRATAMENTO DO LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B RECIDIVADO OU REFRATÁRIO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

32ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

21/08/2024

- **Protocolo:** 2024.2.000204
- **Proponente:** UNITED MEDICAL LTDA
- **Nº UAT:** 137
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Tafasitamabe em combinação com lenalidomida
- **Indicação de uso:** Em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com Tafasitamabe, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Diversos esquemas quimioterápicos, que podem incluir imunoterapias, entre eles, a combinação polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O uso de tafasitamabe em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamabe, é eficaz e seguro no tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo?

P (população)	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo
I (intervenção)	Tafasitamabe em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamabe
C (comparadores)	Placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias injetáveis contempladas no sistema de saúde suplementar, incluindo o esquema polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe
O (desfecho)	-Primários: sobrevida global (SG); sobrevida livre de progressão (SLP); eventos adversos graves -Secundários: quaisquer eventos adversos; taxa de resposta completa (TRC); qualidade de vida (QV)
T (tipos de estudos)	S: Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, serão considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).

- Estudos incluídos no RAC:

  - ECR L-MIND: Trata-se de um **ensaio clínico fase II, sem grupo comparador**, avaliando o tafasitamabe + lenalidomida para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo, N=156 (após *screening*, 75 foram considerados inelegíveis; 81 incluídos na análise de segurança; **80 incluídos na análise primária**), acompanhamento mediano de 13,2 meses. Também foram reportados os resultados de um estudo de seguimento de 5 anos do L-MIND (Duell, 2024, N=80, destaca-se que se trata da mesma população sob acompanhamento sem entrada de novos participantes).

  - Diante da ausência de ECR de comparação direta (head-to-head) entre a combinação tafasitamabe e lenalidomida com as tecnologias disponíveis na saúde suplementar, foram incluídos **três estudos de comparação indireta utilizando a metodologia MAIC** (*matching-adjusted indirect comparisons* - comparação indireta ajustada por correspondência), avaliando tafasitamabe + lenalidomida e POLA+BR (polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe), BR (bendamustina + rituximabe), R-PECC (rituximabe com prednisolona, etoposídeo, clorambucil, lomustina).

Estudo (Autor, ano)	**Salles 2020** [estudo L-MIND]
País, cenário	35 centros de 10 países
Desenho	Ensaio clínico fase II, aberto, braço único
População (n)	≥18 anos; com LDGCB recidivado ou refratário a pelo menos um, mas não mais do que três regimes sistêmicos; não candidatos a quimioterapia e subsequente transplante de células-tronco autólogas. Idade mediana de 72 anos (variando de 62 a 76 anos); 92% com ECOG 0 a 1; 50% já haviam recebido uma linha de terapia sistêmica prévia [n=156] Sendo 75 pacientes considerados inelegíveis, 81 foram incluídos na análise de segurança e 80 na análise primária
Intervenção	Tafasitamabe + lenalidomida por até 12 ciclos (28 dias cada), seguido de monoterapia com tafasitamabe até a progressão da doença. • Tafasitamabe: 12 mg/kg; primeiros 3 ciclos aplicado semanalmente nos dias 1, 8, 15 e 22; uma dose de ataque adicional no dia 4 do ciclo 1; do ciclo 4 em diante aplicado a cada 14 dias. • Lenalidomida: 25mg/dia nos dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias.
Comparador	Não se aplica.
Desfechos e *time point* de avaliação	Primários: • Resposta objetiva Secundários: • Controle da doença • Duração da resposta • Tempo até o próximo tratamento • Sobrevida livre de progressão • Sobrevida global • Tempo até progressão da doença • Eventos adversos • Imunogenicidade • Farmacocinética • Medida de células B, T e *natural killers* *Timepoint*: 12 meses.
Financiamento	MorphoSys.

- Comparações indiretas:

Estudo (Autor, ano)	Cordoba, 2022	Cordoba, 2022 (resumo congresso)	Messori and Caccese, 2022
Estudos incluídos	L-MIND e 4 estudos para 3 regimes baseados em rituximabe (POLA + BR, BR e R-GEMOX)	L-MIND e 4 estudos, sendo 3 para regimes baseados em rituximabe (POLA + BR, BR e R-PECC) e um para lenalidomina	L-MIND e 3 estudos para 3 regimes (POLA, loncastuximabe tesirina e elinexor
População (n)	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário
Intervenção	Tafasitamabe + lenalidomida	Tafasitamabe + lenalidomida	Tafasitamabe + lenalidomida
Comparador	• **POLA- BR** • **BR** • **R-GEMOX**	• **POLA- BR** • **BR** • **R-PECC** • L-mono	• **POLA** • Loncastuximabe tesirina • Selinexor
Desfechos e *time point* de avaliação	• Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão • Duração da resposta • Taxa de resposta objetiva • Taxa de resposta completa	• Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão	• Sobrevida global
Financiamento	*Incyte Biosciences International Sa`rl, Morges, Switzerland*	*Incyte Biosciences International Sa` rl, Morges, Switzerland*	Nenhuma

QUALIDADE METODOLÓGICA

- Para avaliar a qualidade metodológica do estudo L-MIND foram utilizadas as seguintes ferramentas: a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane e a última versão (2024) da ferramenta *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraial Checklist for quasi-experimental Studies.* O estudo clínico incluído (L-MIND) apresenta limitações metodológicas inerentes a estudos de braço único. A avaliação crítica realizada no RAC, utilizando duas ferramentais distintas, aponta que o estudo L-MIND possui alto risco de viés, fato que insere incertezas sobre a direção e o tamanho efeito da intervenção.

- Atualmente, não há na literatura uma ferramenta validada para avaliação da qualidade metodológica de uma MAIC. No RAC, optou-se por avaliar de forma qualitativa as MAICs incluídas, utilizando como base documentos sobre a avaliação crítica desta metodologia elaborados pelo NICE e Departamento de Epidemiologia da Universidade de Sorbonne, bem como um protocolo nacional. Os estudos de comparações indiretas possuem limitações metodológicas importantes, há, então, uma preocupação significativa com o risco de viés nos resultados da MAIC.

QUALIDADE METODOLÓGICA

- Sumário da avaliação do risco de viés (RoB):

- Em relação ao ECR L-MIND, em síntese, há relevantes incertezas sobre os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso e taxa de resposta completa. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos. O desfecho qualidade de vida não foi avaliado.

  - Sobrevida Global: As medianas de SG não foram alcançadas (IC 95% 18,3 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 19,6 meses (IC 95%, 15,3 a 21,9) (Salles 2020). Em análise recente com seguimento de 5 anos, a SG mediana foi de 33,5 meses (IC 95%, 18,3 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 65,6 meses (Duell 2024).

  - Sobrevida Livre de Progressão: As medianas de SLP não foram alcançadas (12,1 meses; IC 95% 5,7 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 17,3 meses (IC 95% 11,5 a 21,2) (Salles 2020).Em análise recente com seguimento de 5 anos, a SLP mediana foi de 11,6 meses (IC 95%, 6,3 a 45,7), com um tempo mediano de acompanhamento de 45,6 meses (Duell 2024).

RESULTADOS

- Taxa de resposta completa: 43% dos pacientes (n=34/80) apresentaram resposta completa (Salles 2020). Em análise recente com seguimento de 5 anos, 41,3% dos pacientes (n=33/80) apresentaram resposta completa (Duell 2024).

- Eventos adversos:
  - Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreu em todos os 81 pacientes (Salles 2020), a neutropenia foi o evento adverso mais comum (todos os graus), ocorrendo em 49% (40/81) pacientes. Em análises de acompanhamento de 5 anos, eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreu em 91,4% dos participantes (n=74/80) (Duell 2024).

  - Eventos adversos graves ocorreram em 51% dos pacientes (n=41) (Salles 2020), os mais frequentemente relatados (que ocorreram em ≥2 pacientes) foram pneumonia (n=5 [6%]), neutropenia febril (5 [6%]), pulmonar embolia (3 [4%]), bronquite (2 [2%]), atrial fibrilação (2[2%]) e insuficiência cardíaca congestiva (2[2%]). Em análises de acompanhamento de 5 anos, eventos adversos graves ocorreram em 58% (n=47/80) participantes (Duell 2024).

RESULTADOS

Desfechos	Estudo L-MIND
Sobrevida global	• As medianas de SG não foram alcançadas (IC 95% 18,3 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 19,6 meses (IC 95%, 15,3 a 21,9). (Salles 2020) • Em análise recente com seguimento de 5 anos, a SG mediana foi de 33,5 meses (IC 95%, 18,3 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 65,6 meses. (Duell 2024)
Sobrevida livre de progressão	• As medianas de SLP não foram alcançadas (12,1 meses; IC 95% 5,7 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 17,3 meses (IC 95% 11,5 a 21,2). (Salles 2020) • Em análise recente com seguimento de 5 anos, a SLP mediana foi de 11,6 meses (IC 95%, 6,3 a 45,7), com um tempo mediano de acompanhamento de 45,6 meses (Duell 2024)
Eventos adversos graves	• Eventos adversos graves ocorreram em 51% dos pacientes (n=41). Os mais frequentemente relatados (que ocorreram em ≥2 pacientes) foram pneumonia (n=5 [6%]), neutropenia febril (5 [6%]), pulmonar embolia (3 [4%]), bronquite (2 [2%]), atrial fibrilação (2[2%]) e insuficiência cardíaca congestiva (2[2%]). Trinta (37%) dos 81 pacientes morreram; oito durante o tratamento do estudo e 22 pós-tratamento. Vinte e três (77%) das 30 mortes foram relacionados à progressão do linfoma e sete (23%) foram não relacionados à progressão da doença. (Salles 2020) • Em análises de acompanhamento de 5 anos, eventos adversos graves ocorreram em 58% (n=47/80) participantes. Os mais frequentes foram: pneumonia (7 pacientes, 8,6%), neutropenia febril (5 pacientes, 6,2%), neoplasias (4 pacientes, 4,9%), embolia pulmonar e Infecções por COVID-19 (3 pacientes, 3,7%, cada), bronquite, infecção do trato respiratório inferior, dispneia, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva (2 pacientes, 2,5%, cada). Dos 45 pacientes que faleceram, oito morreram durante o tratamento, entre os quais 5(6,2%) faleceram devido à doença progressiva e 3 (3,7%) por motivos não relacionados à progressão. Entre os 37 pacientes (45,7%) que faleceram após o término do tratamento, 27 (33,3%) faleceram por doença progressiva, nove (11,1%) por motivos não relacionados à progressão e um (1,2%) faleceu com doença progressiva não estabelecida. Seis (7,4%) pacientes morreram devido a eventos adversos, nenhum dos quais foi considerado relacionado aos medicamentos do estudo. (Duell 2024)

RESULTADOS

Desfechos	Estudo L-MIND
Quaisquer eventos adversos	• Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreu em todos os 81 pacientes. A neutropenia foi o evento adverso mais comum (todos os graus), ocorrendo em 49% (40/81) pacientes. (Salles 2020) • Em análises de acompanhamento de 5 anos, eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreu em 91,4% dos participantes (n=74/80). A neutropenia foi o evento adverso mais comum (todos os graus), ocorrendo em 49,4% (40/74) pacientes. (Duell 2024)
Taxa de resposta completa	• 43% dos pacientes (n=34/80) apresentaram resposta completa. (Salles 2020) • Em análise recente com seguimento de 5 anos, 41,3% dos pacientes (n=33/80) apresentaram resposta completa. (Duell 2024)
Qualidade de vida	Desfecho não mensurado.

- Nas comparações indiretas (MAIC), são apresentados dados do estudo L-MIND para a intervenção tafasitamabe + lenalidomida comparados ao POLA-BR vs BR, BR e R-PECC. Trata-se de uma MAIC não ancorada, isto é, sem um comparador que funcione como elo na comparação, uma limitação importante que torna as estimativas mais frágeis (a validação do pareamento ou a utilização de medidas de efeito relativo não será possível). Ademais, não há estimativas comparando a segurança das intervenções avaliadas.

- Considerando que os estudos de comparação indireta possuem problemas metodológicos importantes, existe uma preocupação significativa com o risco de viés nos resultados da MAIC (*matching-adjusted indirect comparisons* - comparação indireta ajustada por correspondência), o que limita de modo relevante as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar.

Quadro 24. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS

Tafasitamabe + lenalidomida

Paciente ou população: adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo
Contexto: ambulatorial
Intervenção: tafasitamabe em combinação com lenalidomida
Comparação: placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias injetáveis contempladas no sistema de saúde suplementar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%) Com tafasitamabe + lenalidomida	Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
Sobrevida global	SG mediana foi de 33,5 meses (IC 95%, 18,3 para não alcançado)	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕◯◯◯ muito baixa[a]	-
Sobrevida livre de progressão	Sobrevida livre de progressão mediana de 11,6 meses (IC 95%, 6,3 a 45,7)	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕◯◯◯ muito baixa[a]	-
Eventos adversos graves	58% dos participantes apresentaram eventos adversos graves	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕◯◯◯ muito baixa[a]	-
Taxa de resposta	A taxa de resposta completa foi de 41,3%	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕◯◯◯ muito baixa[a]	-
Qualquer evento adverso	91,4% dos participantes apresentaram eventos adversos	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕◯◯◯ muito baixa[a]	-
Qualidade de vida	Desfecho não mensurado	-	-	-	-

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

- A certeza da evidência muito baixa para todos os desfechos (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos). Isso significa que qualquer estimativa numérica é incerta e não há conclusões robustas sobre a eficácia e segurança desta intervenção. Além disso, é importante destacar que a evidência considerada foi obtida em um estudo de braço único, e todas as informações disponíveis sobre os desfechos não são comparativas em relação a uma terapia já incorporada.

- Conitec: até o momento, não avaliada.
- PBAC, Austrália: até o momento, não avaliada.
- NICE. Reino Unido: recomendação desfavorável.
- SMC, Escócia: recomendação desfavorável.
- CDA, Canadá: recomendação desfavorável.
- INESSS, Canadá-Quebec: recomendação favorável.
- MINISTERIO DE SANIDAD, Espanha: recomendação favorável.

Resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

Comparadores	RCUI	RCEI
Polatuzumabe vedotina, bendamustina e rituximabe (Pola-BR)	R$ 55.266	R$ 39.396
Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina (R-GemOx)	R$ 278.539	R$ 199.165
Rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP)	R$ 355.450	R$ 256.563
Rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo (R-ICE)	R$ 359.492	R$ 259.481

Com isso, o proponente considerou o resultado frente a POLA-BR custo-efetivo (maior custo e maior efetividade), ao passo que os demais regimes baseados em rituximabe mostraram efetividade inferior àquela estimada para tafasitamabe + lenalidomida.

RESSALVAS:

- Há limitações importantes derivadas dos parâmetros clínicos estimados pelo PROPONENTE a partir do estudo de braço único L-MIND e do estudo MAIC (Cordoba, 2022), que comprometem os resultados da avaliação econômica.

- PROPONENTE não contemplou na análise principal os custos indiretos, como os relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, pois não condizem com a perspectiva adotada.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
Comparadores:	POLA-BR R-Gemox R-DHAP R-ICE
População-alvo:	Média anual de 727 pacientes
Difusão:	Progressiva de 7% a 25% ao ano Média anual de 120 pacientes tratados com a tecnologia
Impacto orçamentário incremental:	R$ 182,9 milhões em cinco anos R$ 36,6 milhões média anual

Considerações sobre a AIO:

- Há incertezas na estimativa populacional, na difusão atribuída e na duração de tratamento.
- As conclusões apresentadas pelo recálculo feito pelos pareceristas, do ponto de vista econômico, são similares às apresentadas pelo PROPONENTE.

CONCLUSÃO

- O L-MIND é um estudo de fase II, com pequeno tamanho amostral (apenas 80 pacientes foram incluídos na análise primária), limitações metodológicas inerentes a estudos de braço único e avaliado como com alto risco de viés, o que insere dúvidas sobre a direção e o tamanho do efeito da intervenção. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos. Nesse sentido, há relevantes incertezas sobre os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de evento adversos e taxa de resposta completa.

- Quanto aos estudos de comparação indireta incluídos no RAC, estes também possuem problemas metodológicos importantes, existindo uma preocupação significativa com o risco de viés nos resultados da MAIC (*matching-adjusted indirect comparisons* - comparação indireta ajustada por correspondência), o que limita de modo relevante as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar.

- Então, com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico braço único com alto risco de viés, atualmente, os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida são incertos para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo.

- Deve-se considerar a possibilidade de que estudos futuros com comparação direta (head to head) possam ser conduzidos e que seus resultados possam modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.

- A estimativa de impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R$ 182.857.723,08 no cenário projetado com a incorporação do tafasitamabe.

DISQUE ANS
0800 701 9656

Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

ans.reguladora @ANS_reguladora company/ans_reguladora @ans.reguladora ansreguladoraofic

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Lista de Presença

32ª Reunião Técnica da COSAÚDE — **21/08/2024**

N°	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANO GONCALVES E SILVA	ICTR CURITIBA - PROPONENTE
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANDREIA BESSA	FEBRARARAS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRMGE
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CAMILA PEPE	ORIGIN HEALTH
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA MARIA BOQUIMPANI DE MOURA FREITAS	HEMORIO / GRUPO ONCOCLÍNICAS
11	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
17	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR A SERVIÇO DA UNIDAS
19	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
20	FARADIBA SARQUIS SERPA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
21	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
22	FERNANDA LOU SANS MAGANO	CNS
23	FLAVIA C DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS

24	FLAVIA MAOLI MAGALHÃES DE OLIVEIRA	INSTITUTO CAMALEÃO
25	FLAVIA TANAKA	ANS
26	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
27	GUILHERME GEIB	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
28	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA
29	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
30	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS
31	JEANE MACHADO	ANS
32	JOHNNY MARTINS	NOVARTIS
33	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
34	JULIA SIMOES CORREA GALENDI	NATS UNIMED DO BRASIL
35	KAREN BEATRIZ TAVEIRA BARROS DUARTE	PROCON/MA - PROCONS BRASIL
36	KATIA BORGIA BARBOSA PAGNANO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
37	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
38	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)
39	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
40	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
41	MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG ASSOCIAÇÃO FAMILIARES, AMIGOS E PORTADORES DE DOENÇAS GRAVES
42	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
43	MICHELINE MARIE MILWARD DE AZEVEDO MEINERS	ANAD/UNB
44	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
45	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
46	NATÁLIA CALDEIRA DE CARVALHO	MERCK
47	NINA VICTORIA MENEZES DE MELO DE OLIVEIRA	ABRALE - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA
48	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
49	ROBERTO DE OLIVEIRA VELLASCO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
50	ROGÉRIO HOEFLER	ROGÉRIO HOEFLER
51	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
52	SIM0NE HAASE KRAUSE	ANS

53	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
54	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC