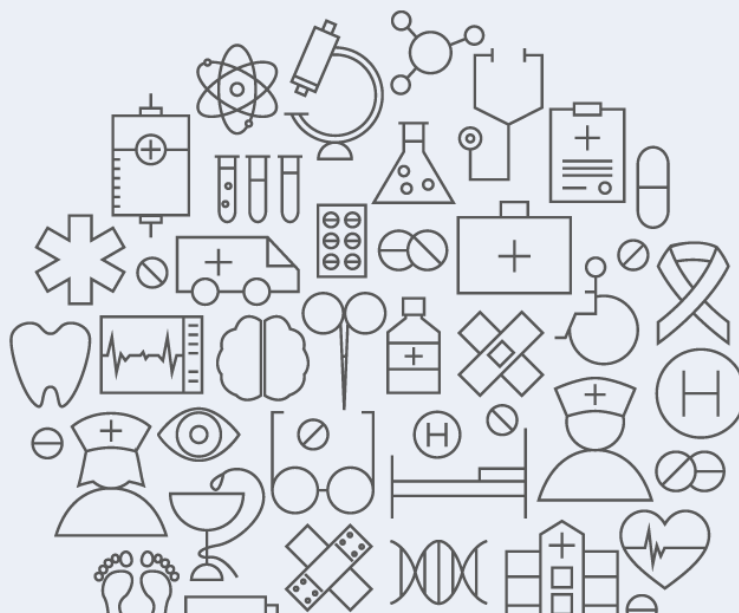


# Relatório de Reanálise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Tafasitamabe em combinação com lenalidomida  
seguido por monoterapia para tratamento de  
pacientes adultos com Linfoma difuso de  
grandes células B (LDGCB) recidivado ou  
refratário, incluindo LDGCB decorrente de  
linfoma de baixo grau, não elegíveis ao  
Transplante de células-tronco hematopoiéticas  
(TCTH) autólogo



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Tafasitamabe em combinação com lenalidomida  
seguido por monoterapia para tratamento de pacientes  
adultos com Linfoma difuso de grandes células B  
(LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB  
decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao  
Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)  
autólogo

Rio de Janeiro - RJ

Maio/2025

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	9
2. ANÁLISE PRÉVIA.....	9
3. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	10
4. RESUMO EXECUTIVO.....	10
5. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	16
6. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	17
6.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	17
6.2. Tratamento recomendado .....	20
7. TECNOLOGIA.....	21
7.1. Fluxograma da linha de cuidado .....	21
7.2. Descrição .....	22
7.3. Ficha técnica .....	23
8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA .....	26
8.1. Pergunta estruturada .....	26
8.2. Critérios de elegibilidade.....	27
8.3. Busca por evidências .....	28
8.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	32
8.5. Resultados .....	40
8.5.1 Características dos estudos incluídos.....	40
8.5.2 Resultados dos estudos incluídos.....	19
8.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	24
8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências.....	30
8.6 Discussão e conclusões .....	36
8.7 Elementos pós-texto .....	39

9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	41
9.1 Métodos .....	41
9.2 Resultados .....	47
9.3 Discussão e conclusões .....	49
9.4 Elementos pós-texto .....	50
10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	53
10.1 Métodos .....	53
10.2 Resultados .....	60
10.3 Discussão e conclusões .....	65
10.4 Elementos pós-texto .....	66
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	67
11.1 Avaliação por outras agências de ATS .....	67
11.2 Considerações sobre a implementação .....	70
11.3. Conclusões.....	70
13. REFERÊNCIAS .....	72

## **ANEXOS EXTERNOS**

*Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

*Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.

Declaração de potenciais conflitos de interesses.

Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxo da linha de cuidado atual apresentada pelo PROPONENTE.

**Figura 2.** Fluxo da linha de cuidado sugerida pelo PROPONENTE

**Figura 3.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

**Figura 4.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

**Figura 5.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 6.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final.

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia.

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 14.** Características do estudo clínico incluído na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 15.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

**Quadro 17.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

**Quadro 18.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 19.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Quadro 20.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS (ROBINS-I).

**Quadro 21.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS. (JBI-quasi experimental)

**Quadro 22.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 23.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS

**Quadro 24.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 25.** Componentes dos elementos pós-texto

**Quadro 26.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 27.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

**Quadro 28.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

**Quadro 29.** Componentes da discussão e conclusões

**Quadro 30.** Elementos pós-texto

**Quadro 31.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 32.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 33.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 34.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 35.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 36.** Resumo dos resultados da AIO

**Quadro 37.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 38.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 39.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 40.** Componentes da discussão e das conclusões

**Quadro 41.** Elementos pós-texto

**Quadro 42.** Avaliação de outras agências de ATS

## **LISTA DE TABELAS**

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 2.** Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 3.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do TAFASITAMABE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B RECIDIVADO OU REFRATÁRIO NÃO ELEGÍVEIS AO TRANSPLANTE, visando avaliar sua incorporação no Rol.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2024.2.000259	UAT 165	United Medical LTDA

## 2. ANÁLISE PRÉVIA

A tecnologia em questão já foi avaliada previamente em 21 de agosto de 2024, na 32ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, através da UAT nº 137, a qual teve recomendação desfavorável. Conforme relatório de avaliação crítica disponível no website da ANS, a motivação para a recomendação foi:

O L-MIND é um estudo de fase II, sem grupo comparador, com pequeno número de pacientes (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 confere 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 de lenalidomida em combinação com tafasitamabe 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 limitações metodológicas 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, conclui-se que, atualmente, os efeitos de lenalidomida + tafasitamabe são incertos para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TCTH). Além das ressalvas apresentadas a partir da análise das evidências científicas disponíveis, sua inclusão resultaria em aumento do gasto para a saúde suplementar, considerando-se que a estimativa de impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 182,9 milhões no cenário projetado com a incorporação de lenalidomida + tafasitamabe.

### 3. CONTEXTUALIZAÇÃO

A tecnologia avaliada neste RAC está sendo submetida pela segunda vez pelo mesmo proponente para sua reavaliação, tendo tido inicialmente (2024) recomendação desfavorável para sua incorporação do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar. Considerando a motivação da recomendação, serão avaliadas as evidências clínicas e econômicas reapresentadas e exploradas as diferenças entre as solicitações.

### 4. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

TECNOLOGIA
Tafasitamabe em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia
INDICAÇÃO
Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo
INTRODUÇÃO
O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é uma neoplasia agressiva e heterogênea de origem nas células B, sendo o subtipo mais comum de linfoma não Hodgkin (LNH) em adultos. Caracteriza-se pela presença de grandes células B malignas e apresenta ampla diversidade clínica, biológica e patológica. Geralmente, manifesta-se como uma massa de crescimento rápido, frequentemente localizada em linfonodos ou em outros órgãos, e seus sinais e sintomas variam conforme a localização e a extensão do acometimento. Segundo estimativas do GLOBOCAN para o ano de 2022, a taxa de incidência ajustada por idade do LNH foi de 5,6 novos casos por 100 mil habitantes em todo o mundo, resultando em aproximadamente 553.389 novos diagnósticos. No mesmo ano,

a taxa de mortalidade ajustada foi de 2,4 óbitos por 100 mil habitantes, totalizando cerca de 250.679 mortes.

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou 12.040 novos casos de LNH para 2024, o que equivale a uma taxa de 5,57 novos casos por 100 mil habitantes. O LDGCB pode acometer ambos os sexos, com uma discreta predominância em homens. A idade média ao diagnóstico varia entre 59 e 63 anos, embora a doença possa ocorrer desde adultos jovens até idosos.

O diagnóstico do LDGCB, conforme estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2014, é realizado por meio de biópsia tumoral, seguida de exame imuno-histoquímico ou citometria de fluxo, com o objetivo de identificar antígenos específicos das células B, como CD19, CD20, CD22, CD79a, CD45 e IgM de superfície.

PERGUNTA ESTRUTURADA	
Proponente	Pareceristas
<p><b>P (população):</b> Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo</p> <p><b>I (intervenção):</b> MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe</p> <p><b>C (comparadores):</b> Sem restrição</p> <p><b>O (desfecho):</b> Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão, resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde</p> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos</p>	<p><b>P (população):</b> Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo</p> <p><b>I (intervenção):</b> MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe</p> <p><b>C (comparadores):</b> Sem restrição</p> <p><b>O (desfecho):</b> Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Taxa de resposta Objetiva (TRO), Eventos adversos (EA) e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)</p> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
Proponente	Pareceristas
[Resumo dos principais achados, agrupando os principais resultados dos estudos,	Os pareceristas incluíram em sua análise três publicações resultantes do ensaio clínico de fase II L-MIND. Não foram identificados ensaios clínicos de fase II que apresentassem comparadores, e não foram encontradas

<p>considerando desfechos primários e outros clinicamente relevantes]</p>	<p>revisões sistemáticas que avaliassem a combinação de tafasitamabe e lenalidomida, seguida da monoterapia com tafasitamabe em comparação com outras intervenções. O ensaio clínico apresentado apresenta risco crítico de viés para todos os desfechos avaliados.</p> <p>Em relação à taxa de resposta objetiva, Salles et al. (2020) relataram 60% (IC 95%: 48–71), enquanto Duell et al. (2021) e Duell et al. (2024) apresentaram 57,5% (IC 95%: 45,9–68,5). A certeza da evidência para este desfecho é considerada baixa.</p> <p>Para a sobrevida livre de progressão, Duell (2024) e Duell (2021) indicaram uma mediana de 11,6 meses (IC 95%: 5,7-45,7 e 6,3–45,7, respectivamente), e Salles (2020) reportou uma mediana de 12,1 meses (IC 95%: 5,7–não atingido), também com baixa certeza da evidência.</p> <p>No que diz respeito à sobrevida global, Duell (2024) e Duell (2021) relataram uma mediana de 33,5 meses (IC 95%: 18,3-NR e 18,3–não atingido, respectivamente), enquanto Salles (2020) não atingiu uma mediana (IC 95%: 18,3–não atingido) após um seguimento médio de 19,6 meses, apresentando igualmente baixa certeza da evidência.</p> <p>Quanto à incidência de eventos adversos, Duell (2024) constatou que 91,4% dos pacientes apresentaram algum evento adverso, enquanto Duell (2021) e Salles (2020) relataram que 53,1% e 51% dos pacientes, respectivamente, tiveram pelo menos um evento adverso grave, sendo os mais comuns: pneumonia, febre neutropênica, embolia pulmonar, bronquite, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, todos com baixa certeza da evidência. Por fim, em relação aos eventos adversos de grau maior ou igual a 3, Duell (2024) observou que 64,2% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau <math>\geq 3</math>, também com baixa certeza da evidência.</p> <p>Em relação a evidência indireta apresentada na Revisão sistemática com MAIC apresentou qualidade metodológica criticamente baixa. A taxa de resposta objetiva (TRO), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre TAFA + LEN e os demais tratamentos.</p> <p>Em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), a análise temporal evidenciou que, antes de 4</p>
---	---

	meses de acompanhamento, Tafa + Len não apresentou diferença significativa em comparação a Pola+BR (HR 0,39; IC 95%: 0,14 a 1,06; p = 0,065). Na comparação com BR, Tafa + Len demonstrou benefício estatisticamente significativo na SLP (HR 0,39; IC 95%: 0,29 a 0,53; p < 0,001). Em relação ao R-GEMOX, não houve diferença significativa (HR 0,59; IC 95%: 0,30 a 1,17; p = 0,133).
<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b>	
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade sob a perspectiva da saúde suplementar em um horizonte de 3 anos e uma análise adicional com horizonte de 20 anos. A análise comparou o tafasitamabe associado à lenalidomida com os demais medicamentos disponíveis na saúde suplementar para o tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante. O tafasitamabe associado à lenalidomida apresentou menor custo e maior efetividade em comparação a Pola-BR (Polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe) e ao axicabtageno ciloleucel, sendo uma tecnologia dominante em relação a estes tratamentos. Já em comparação ao comparador R-GemOx (Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina) a razão de custo-efetividade incremental foi igual a R\$ 26.330/QALY no cenário base (horizonte temporal de 3 anos) e R\$ 130.423 no cenário alternativo com horizonte temporal de 20 anos. Os dados de eficácia comparativa empregados no modelo foram obtidos a partir de estudos que apresentam limitações e que foram considerados com risco de viés crítico e baixa certeza da evidência. Desta forma os resultados do modelo econômico devem ser considerados com cautela diante da grande incerteza dos parâmetros de eficácia comparativa empregados.</p>	
<b>IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b>	
<b>Proponente</b>	<b>Pareceristas</b>
Por meio de uma abordagem epidemiológica, o PROPONENTE estimou uma população média de 756 pacientes elegíveis ao tratamento por ano. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos no caso base foi de R\$ 25.350.761 (média anual de R\$ 5.070.152).	Os pareceristas recalcularam o impacto orçamentário utilizando os mesmos parâmetros do proponente, sempre que possível. Os custos dos tratamentos foram recalculados de acordo com a última tabela CMED (PF 18%). Os custos dos tratamentos subsequentes e custo de manejo da doença não foram incluídos na análise dos pareceristas, por entender que são

	parâmetros de alta incerteza. Com isso, no caso base, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos foi de R\$ 479.275.154,37 (média anual de R\$ 95.855.030,87).
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
Proponente	Pareceristas
O tafasitamabe em combinação com lenalidomida não foi incorporado pelas agências CADTH, NICE e SMC. Foi incorporado nas agências da Itália (2022), Canadá – Québec (2022), Grécia (2023) e Espanha (2024).	<p>O tafasitamabe em combinação com lenalidomida não foi recomendado pelas agências CADTH, NICE e SMC. A agência PBS aprovou em 2023 um registro provisório do Minjuvi. A agência HAS, França, em 2023, renovou a autorização de acesso precoce para MINJUVI na indicação "em combinação com lenalidomida, seguida de MINJUVI como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na 2ª linha de tratamento não elegível para ACSH,</li> <li>• na 3ª linha e acima, apenas em pacientes inelegíveis para medicamentos à base de CAR-T".</li> </ul> <p>A Itália recomendou com condições e métodos de uso. Foi estabelecido um registro dedicado ao monitoramento do uso do medicamento «Minjuvi», à base de tafasitamabe. O Canadá-Quebec recomendou o reembolso de Minjuvi™ com a condição de que seu uso seja regulamentado e que o fabricante contribua para reduzir o ônus econômico do sistema de saúde. A Grécia incluiu na Lista de Medicamentos Co-participados. Ato regulatório da Diretoria de Farmácia do Ministério da Saúde e Segurança Nacional. E a Espanha autorizou</p>

	pelo Ministerio de Sanidad para ser financiado sem aporte do usuário.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
Proponente	Pareceristas
Conclui-se que MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia é uma opção terapêutica eficaz e segura para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo no contexto da ANS, apresentando respostas duradouras.	Há escassez de estudos que confirmem a superioridade da combinação de tafasitamabe com lenalidomida, seguida por monoterapia, em relação a outras alternativas terapêuticas para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo aqueles com LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau que não são elegíveis para transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo.

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
<p>40ª Reunião Técnica, realizada em 27 e 28/05/2025.</p> <p>Gravação disponível no YouTube:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dia 1 – <a href="#">Gravação</a>;</li> <li>• Dia 2 - <a href="#">Gravação</a>.</li> </ul>
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
<p>7ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada, realizada em 09/06/2025.</p> <p>Recomendação preliminar desfavorável.</p> <p>Gravação disponível no YouTube: <a href="#">Gravação</a>.</p>
CONSULTA PÚBLICA

Consulta Pública nº 157, no período de 12/06 a 01/07/2025.

#### AUDIÊNCIA PÚBLICA

-----

#### REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL

-----

#### RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

-----

## 5. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

### Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

#### Por que este relatório foi feito?

Este relatório foi elaborado para descobrir quais são os benefícios, riscos e custo do uso da associação dos medicamentos tafasitamabe e lenalidomida para o tratamento linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

#### O que é [condição clínica] e como ela é tratada?

O LDGCB é um câncer do sangue que se origina nos linfócitos B, um tipo de célula do sistema imunológico.

- A causa é a alteração de alguns dos genes que controlam o desenvolvimento dessas células tumorais.

- Ele é um câncer agressivo, mas com boas chances de cura, especialmente quando diagnosticado cedo.
- Os tratamentos incluem geralmente a quimioterapia, radioterapia, anticorpos monoclonais e transplante de células-tronco.
- Novos medicamentos e terapias estão sendo estudados para melhorar os resultados, especialmente em casos de recaída ou resistência ao tratamento inicial.
- O tafasitamabe, um anticorpo monoclonal, associado a lenalidomida, uma droga imunomoduladora, é uma opção terapêutica para LDGCB de pacientes refratários (que não responde bem à primeira escolha de tratamento) ou recidivados (tumor que volta após um tratamento bem-sucedido e um período de remissão).

**Como este relatório foi feito?**

Este relatório envolveu a avaliação de dados provenientes de diferentes estudos (revisão sistemática), bem como uma avaliação dos custos e do impacto no orçamento decorrentes de incorporar esta nova medicação.

**Quais foram os principais resultados encontrados?**

Um estudo clínico avaliou a associação dos medicamentos tafasitamabe e lenalidomida para o tratamento de LDGCB recidivado ou refratário em pacientes não elegíveis ao transplante. Entretanto, a confiança nos resultados desse estudo foi considerada muita baixa devido às limitações dos métodos utilizados; especialmente, o fato de ser um estudo não comparado a nenhuma outra terapia, impossibilitando a avaliação se tafasitamabe + lenalidomida é melhor que outras opções disponíveis na saúde suplementar. Caso este tratamento seja incorporado no setor de saúde suplementar, o custo calculado para os próximos 5 anos mostrou aumento de gastos de R\$ 182.857.723,08.

## 6. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 6.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é uma neoplasia agressiva e heterogênea de origem nas células B, sendo o subtipo mais comum de linfoma não Hodgkin (LNH) em adultos. Caracteriza-se pela presença de grandes células B malignas e apresenta ampla diversidade clínica, biológica e patológica. Geralmente, manifesta-se como uma massa de crescimento rápido,



frequentemente localizada em linfonodos ou em outros órgãos, e seus sinais e sintomas variam conforme a localização e a extensão do acometimento (1,2).

A maioria dos pacientes com LDGCB apresenta linfadenopatia associada a massas tumorais de rápido crescimento. Aproximadamente 50% dos casos envolvem sítios extranodais, sendo o trato gastrointestinal a localização mais frequente, embora qualquer órgão possa representar o local primário da doença. A linfadenopatia é a manifestação clínica mais prevalente, presente em cerca de 70% dos casos. Além disso, são comuns os chamados sintomas B — febre, perda de peso e sudorese noturna — e manifestações decorrentes da infiltração de outros órgãos. A presença de infiltração na medula óssea está associada a pior prognóstico (1,3).

Segundo estimativas do GLOBOCAN para o ano de 2022, a taxa de incidência ajustada por idade do LNH foi de 5,6 novos casos por 100 mil habitantes em todo o mundo, resultando em aproximadamente 553.389 novos diagnósticos. No mesmo ano, a taxa de mortalidade ajustada foi de 2,4 óbitos por 100 mil habitantes, totalizando cerca de 250.679 mortes (4).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou 12.040 novos casos de LNH para 2024, o que equivale a uma taxa de 5,57 novos casos por 100 mil habitantes. (5) O LDGCB pode acometer ambos os sexos, com uma discreta predominância em homens. A idade média ao diagnóstico varia entre 59 e 63 anos, embora a doença possa ocorrer desde adultos jovens até idosos (6).

O diagnóstico do LDGCB, conforme estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2014, é realizado por meio de biópsia tumoral, seguida de exame imuno-histoquímico ou citometria de fluxo, com o objetivo de identificar antígenos específicos das células B, como CD19, CD20, CD22, CD79a, CD45 e IgM de superfície (7).

A avaliação inicial do paciente deve incluir: hemograma completo com contagem de plaquetas e reticulócitos, exame físico detalhado, teste de Coombs, dosagem sérica de beta-2-microglobulina e desidrogenase láctica, sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV, biópsia de medula óssea, análise do líquido em casos selecionados, além de exames de imagem como tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve, e/ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) (7).

O estadiamento é essencial para definir a localização e extensão da doença, fornecer informações prognósticas e possibilitar a comparação de respostas terapêuticas e progressão. O guideline mais recente da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, publicado em 2025,

recomenda o uso do sistema de estadiamento de Ann Arbor com as modificações propostas em Lugano para a classificação dos pacientes com LDGCB, como demonstrado na tabela 1 (8).

**Tabela 1. Classificação proposta para LDGCB.**

Estágio	Envolvimento	Status extranodal (E)
<b>Limitado</b>		
<b>Estágio I</b>	Um linfonodo ou grupo de linfonodos adjacentes	Lesão extranodal única sem envolvimento de linfonodo
<b>Estágio II</b>	Dois ou mais grupos de linfonodos no mesmo lado do diafragma	Estágio I ou II de acordo com extensão linfonodal com envolvimento extranodal contínuo
<b>Estágio II volumoso</b>	II como indicado acima acompanhado de doença volumosa	Não se aplica
<b>Avançado</b>		
<b>Estágio III</b>	<p>Linfonodos em ambos os lados do diafragma</p> <p>Linfonodos acima do diafragma com envolvimento do baço</p>	Não se aplica
<b>Estágio IV</b>	Envolvimento extra linfático adicional não contínuo	Não se aplica

Fonte: NCCN, 2025. (13) LDGCB: linfoma difuso de grandes células B.

Pela avaliação dos pareceristas, o proponente não discorreu sobre a classificação completa da doença. Segundo o PCDT, para estimar o prognóstico dos pacientes com LDGCB, recomenda-se também o uso do Índice Prognóstico Internacional (IPI), baseado nos seguintes fatores de risco: idade superior a 60 anos, estágio III ou IV, envolvimento de mais de um sítio extranodal, performance status maior que 2 e níveis séricos de desidrogenase láctica acima do normal (7).

Conforme o número de fatores presentes, os pacientes são classificados em grupos de risco da seguinte forma (7):

- Baixo risco: 0 ou 1 fator de risco
- Risco intermediário-baixo: 2 fatores

- Risco intermediário-alto: 3 fatores
- Alto risco: 4 ou 5 fatores

O IPI, proposto em 1993, continua sendo uma importante ferramenta na estratificação prognóstica dos pacientes com LNH, incluindo o LDGCB (9).

## 6.2. TRATAMENTO RECOMENDADO

O PCDT de 2014 para o LDGCB apresenta opções terapêuticas para pacientes com diagnóstico confirmado da doença, e que tenham 18 anos ou mais (menores de idade recomenda-se tratamento segundo protocolos institucionais). Especificamente para pacientes recidivados ou refratários, recomenda-se quimioterapia em segunda linha. Essa linha de quimioterapia é indicada para pacientes com ausência de resposta após o quarto ciclo ou ausência de resposta completa após o oitavo ciclo ou progressão da doença em uso de quimioterapia em primeira linha ou em primeira recidiva. Assim, o tratamento em segunda linha deve ser realizado com esquemas como rituximabe + dexametasona + citarabina + cisplatina (DHAP), etopoídeo, metilprednisolona, citosina arabinosídeo e platina (ESHAP), etoposídeo, vinicristina, ciclofosfamida e doxorrubicina (EPOCH), isofosfamida, carboplatina e etoposídeo (ICE) ou mesna, isofosfamida, mitoxantrona e etoposídeo (MINE)(7).

Já a quimioterapia em terceira linha tem intuito paliativo em casos selecionados, quando há ausência de resposta, quando há progressão clínica ou recidiva após a segunda linha de quimioterapia em pacientes com capacidade funcional Zubrod zero, um ou dois. (7) O TCTH autólogo é recomendado para pacientes com recidiva sensível à quimioterapia de 2ª linha, e aptos ao procedimento. (7) Destaca-se que esse documento não faz recomendações específicas para pacientes inelegíveis ao TCTH.

O guideline do NCCN publicado em 2025, recomenda que pacientes com LDGCB em segunda linha de tratamento e sem intenção de prosseguir para TCTH tem como regimes preferidos o uso de terapias de células CAR T (lisocabtagene maraleucel – não registrado no Brasil), a combinação entre epcoritamabe-bysp + gemcitabina e oxaliplatina (GemOx) (ainda não aprovada no Brasil), polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe ou o uso de tafasitamabe + lenalidomida. Outras alternativas recomendadas e regimes úteis em outras circunstâncias estão descritos na Tabela 2. Destaca-se que a ordem em que as terapias são citadas não representam prioridade (8).

**Tabela 2. Terapia de segunda linha para LDGCB segundo NCCN (2025).**

Regime proposto	
Sem intenção de proceder ao transplante	<p>Preferenciais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia com células CAR T (dirigida a CD19) (se elegível) - Lisocabtagene maraleucel</li> <li>• Epcoritamabe-bysp + GemOx</li> <li>• Glofitamabe-gxbm + GemOx</li> <li>• Polatuzumabe vedotina-piiq ± bendamustina± rituximabe</li> <li>• Polatuzumabe vedotina-piiq + mosunetuzumabe-axgb</li> <li>• Tafasitamabe-cxixl + lenalidomida</li> </ul> <p>Outros regimes recomendados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEOP ± rituximabe</li> <li>• GDP</li> <li>• GemOx ± rituximabe</li> <li>• Rituximabe</li> </ul> <p>Outros regimes para determinadas circunstâncias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuximabe vedotina para doença CD30+</li> <li>• Ibrutinibe (LDGCB de células B não originárias do centro germinativo)</li> <li>• Lenalidomida ± rituximabe (LDGCB de células B não originárias do centro germinativo)</li> </ul>

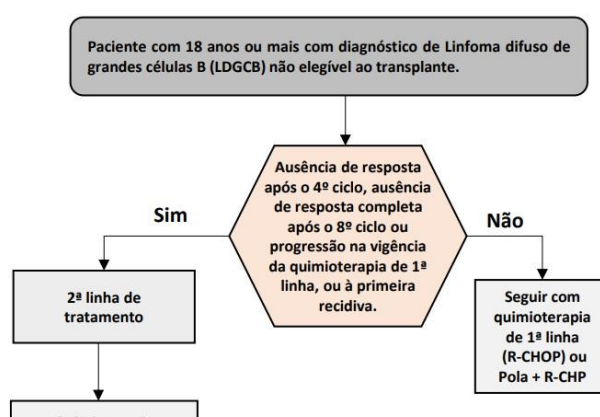
Fonte: NCCN, 2025. (13) LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; GDP: gemcitabina, dexametasona, carboxipatrina ou cisplatina; GemOx: gemcitabina, oxaliplatina; CEOP: ciclofosfamida, etoposídeo, vincristina, prednisona.

Fonte: Extraído do relatório do PROPONENTE página 17-18 (20252000259\_PTC\_Revisão Sistemática)

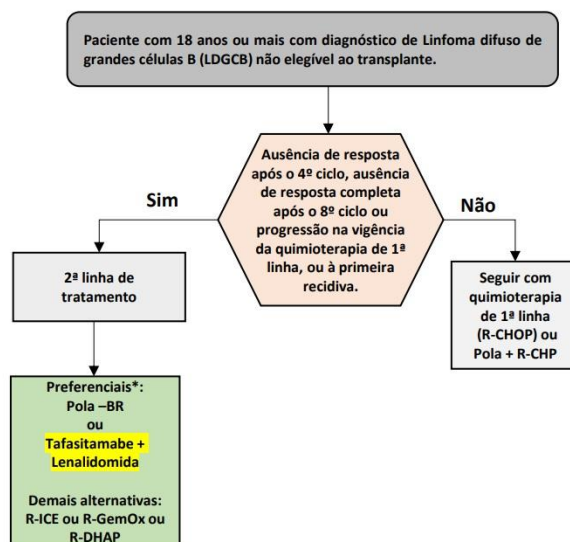
## 7. TECNOLOGIA

### 7.1. FLUXOGRAMA DA LINHA DE CUIDADO

O PROPONENTE apresentou o fluxo da linha de cuidado atual e o fluxo sugerido após a inclusão da tecnologia.



**Figura 1.** Fluxo da linha de cuidado atual apresentada pelo PROPONENTE. Legenda: R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; Pola+R-CHP: polatuzumabe vendotina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona; R-ICE: rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo R-GemOx: rituximabe, gencitabina e oxaliplatina; R-DHAP: rituximabe, dexametasona, cisplatina e citarabina; e Pola-BR: polatuzumabe vendotina, bendamustina, rituximabe.



**Figura 2.** Fluxo da linha de cuidado sugerida pelo PROPONENTE. Legenda: R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; Pola+R-CHP: polatuzumabe vendotina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona; R-ICE: rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo R-GemOx: rituximabe, gencitabina e oxaliplatina; R-DHAP: rituximabe, dexametasona, cisplatina e citarabina; e Pola-BR: polatuzumabe vendotina, bendamustina, rituximabe. \*Referenciado de: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas Version 1.2024. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2024. p. 333.

Fonte: Extraído do relatório do PROPONENTE página 1 (20252000259\_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde)

## 7.2. DESCRIÇÃO

MINJUVI® (tafasitamabe) é um anticorpo monoclonal com porção Fc aprimorada humanizado específico para CD19, da subclasse de imunoglobulina G (IgG), produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês) por tecnologia de DNA recombinante. O medicamento é indicado em combinação com lenalidomida por até 12 ciclos, seguida de monoterapia com MINJUVI® (tafasitamabe), para o tratamento de pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo casos de linfoma de baixo grau, e que são inelegíveis para TCTH.

### 7.3. FICHA TÉCNICA

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	Medicamento
2	<b>Princípio ativo</b>	TAFASITAMABE
3	<b>Nome comercial</b>	MINJUVI® (tafasitamabe)
4	<b>Fabricante</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
5	<b>Detentor do registro</b>	UNITED MEDICAL LTDA
6	<b>Apresentação</b>	Pó para Solução para Infusão 200 mg
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Indicado em combinação com lenalidomida seguida de monoterapia com MINJUVI® para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo DLBCL decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (TACT)
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	Tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo DLBCL decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (TACT)
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	<p>A dose recomendada é de 12 mg de tafasitamabe por quilograma de peso corporal. Isto é administrado por infusão numa veia de acordo com o seguinte esquema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclo 1: infusão nos dias 1, 4, 8, 15 e 22 de cada ciclo;</li> <li>• Ciclos 2 e 3: infusão nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo;</li> <li>• Ciclo 4 e posteriores: infusão nos dias 1 e 15 de cada ciclo. Além disso, o médico irá receitar-lhe cápsulas de lenalidomida para tomar até doze ciclos.</li> </ul> <p>A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 mg diariamente nos dias 1 a 21 de cada ciclo. O médico ajusta a dose inicial e a dosagem subsequente, se necessário. Depois de um máximo de doze ciclos de associação terapêutica, é interrompido o tratamento com lenalidomida. Em seguida, os ciclos de tratamento com MINJUVI®</p>

		isolado continuam até que a doença se agrave ou se desenvolvam efeitos indesejáveis inaceitáveis.
10	<b>Patente/ registro na ANVISA</b>	Não foi encontrado o número da patente.
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	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 (TACT)
12	<b>Contraindicações</b>	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados.
13	<b>Precauções</b>	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. A lenalidomida pode causar lesões embriofetais e está contraindicada para utilização na gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridas todas as condições do programa de prevenção de gravidez da lenalidomida.
14	<b>Eventos adversos</b>	<p>O tratamento com MINJUVI® pode reduzir consideravelmente o número de alguns tipos de células sanguíneas no seu organismo, tais como, glóbulos brancos chamados de neutrófilos, plaquetas e glóbulos vermelhos. Informe o seu médico imediatamente se tiver febre de 38°C ou superior, ou quaisquer sinais de hematomas (manchas roxas) ou hemorragias, uma vez que podem ser sinais de uma redução desse tipo.</p> <p>Foi notificada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante a tratamento combinado com tafasitamabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas ou sinais neurológicos novos ou agravados que possam ser sugestivos de LMP. Se houver suspeita de LMP, outras doses de tafasitamabe devem ser imediatamente suspensas. O encaminhamento para um neurologista deve ser considerado. Medidas diagnósticas apropriadas podem incluir ressonância magnética, teste de líquido cefalorraquidiano para DNA viral JC e avaliações neurológicas repetidas. Se a LMP for confirmada, o tafasitamabe deve ser descontinuado permanentemente.</p>

		<p>Podem ocorrer infecções graves, incluindo infecções que podem causar a morte, durante e após o tratamento com MINJUVI®.</p> <p>Algumas pessoas podem desenvolver níveis elevados de certas substâncias (como potássio e ácido úrico) no sangue por causa da rápida degradação das células cancerígenas durante o tratamento. A isto, dá-se o nome de síndrome de lise tumoral. Informe o seu médico se tiver sintomas como náuseas, vômitos, falta de apetite ou cansaço, urina escura, diminuição da quantidade de urina ou dor lateral ou dor de costas, câibras musculares, dormência ou palpitações cardíacas. O seu médico poderá dar-lhe o tratamento antes de cada infusão para reduzir o risco de síndrome de lise tumoral e realizar análises ao sangue para verificar se apresenta síndrome de lise tumoral.</p>
--	--	---

Fonte: Bula do MINJUVI® (tafasitamabe) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG  
MINJUVI® (tafasitamabe): [bula profissional]. São Paulo; 2022.

Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=123610095>

Comentários gerais sobre a ficha técnica	
O PROPONENTE não informou a apresentação do medicamento. O PARECERISTA utilizou a apresentação que consta na Bula do MINJUVI®.	



## 8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( x ) Revisão sistemática.

( ) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outra síntese de evidência. Qual? \_\_\_\_\_.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Nenhum comentário adicional.

### 8.1. PERGUNTA ESTRUTURADA

O uso de 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?

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Componente	Proponente	Pareceristas
<b>População</b>	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo

<b>Intervenção (tecnologia)</b>	MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe	MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe
<b>Comparador</b>	Sem restrição	Sem restrição
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão, resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde	Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Taxa de resposta Objetiva (TRO), Eventos adversos (EA) e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos

**Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO**

O PROPONENTE indicou como desfecho resposta e segurança que são dimensões para os desfechos de Taxa de resposta Objetiva (TRO), Eventos adversos (EA), respectivamente.

O PARECERISTA sugere a inclusão dos desfechos TRO e EA.

## 8.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

<b>Critérios</b>	<b>Proponente</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Inclusão (PICOS)</b>	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo em uso de MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia.  Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e Ensaios Clínicos	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo em uso de MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia.  Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e Ensaios Clínicos

<b>Exclusão (PICOS)</b>	Estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica	Estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica
<b>Outros critérios</b>	Sem restrição de temporal e de idioma	Sem restrição de temporal e de idioma

<b>Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade</b>
Nenhum comentário adicional.

### 8.3. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia</b>	<b>Resultados</b>
<b>MEDLINE</b>	<b>Proponente</b>	81 (até 02/25)
	((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" OR "Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma" OR "Histiocytic Lymphoma" OR "Histiocytic Lymphomas" OR "Lymphomas, Histiocytic" OR "Histiocytic Lymphoma, Diffuse" OR "Diffuse Histiocytic Lymphoma" OR "Diffuse Histiocytic Lymphomas" OR "Lymphoma, Diffuse Histiocytic" OR "Lymphomas, Diffuse Histiocytic" OR "Lymphoma, Large-Cell, Diffuse" OR "Lymphoma, Diffuse Large-Cell" OR "Lymphoma, Diffuse Large Cell" OR "Lymphoma, Histiocytic" OR "Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse" OR "Lymphoma, Large Cell, Diffuse" OR "Diffuse Large-Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large-Cell Lymphomas" OR "Large-Cell Lymphomas, Diffuse" OR "Lymphomas, Diffuse Large-Cell" OR "Large-Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Large Cell Lymphoma, Diffuse")) AND (("tafasitamab" [Supplementary Concept] OR "tafasitamab" OR "tafasitamab-cxix" OR "monjuvi" OR "XmAb5574" OR "XMAB-5574" OR "MOR208 monoclonal antibody" OR "MOR-00208" OR "MOR-208" OR "MOR00208")))	

	<p align="center"><b>Pareceristas</b></p> <p>("lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR "diffuse large b cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma histiocytic"[All Fields] OR "Histiocytic Lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma large lymphoid diffuse"[All Fields] OR ("lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "histiocytic"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields])) OR "lymphoma large cell diffuse"[All Fields] OR "lymphoma large cell diffuse"[All Fields] OR "diffuse large cell lymphoma"[All Fields] OR "Diffuse Large-Cell Lymphomas"[All Fields] OR "diffuse large b cell lymphoma"[All Fields] OR "Histiocytic Lymphoma"[All Fields] OR "histiocytic lymphoma diffuse"[All Fields] OR "Diffuse Histiocytic Lymphoma"[All Fields] OR "Diffuse Histiocytic Lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma diffuse histiocytic"[All Fields] OR ("lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR ("large"[All Fields] AND "lymphoid"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields])) OR "large cell lymphoma diffuse"[All Fields] OR "large cell lymphoma diffuse"[All Fields] OR "lymphoma diffuse large cell"[All Fields] OR "lymphoma diffuse large cell"[All Fields]) AND ("tafasitamab"[Supplementary Concept] OR "MOR208 monoclonal antibody"[All Fields] OR "MOR00208"[All Fields] OR "MOR-00208"[All Fields] OR ("tafasitamab"[Supplementary Concept] OR "tafasitamab"[All Fields]) OR "XmAb5574"[All Fields] OR "XMAB-5574"[All Fields] OR "monjuvi"[All Fields] OR "tafasitamab-cxix"[All Fields])</p>	<p align="center">85</p> <p align="center">(Data: 14/04/25)</p>
<b>Embase</b>	<p align="center"><b>Proponente</b></p> <p>('diffuse large b cell lymphoma'/exp OR 'dlbcl' OR 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'diffuse large cell b cell lymphoma' OR 'diffuse large cell non hodgkin lymphoma' OR 'diffuse large cell non hodgkin's lymphoma' OR 'diffuse large cell non-hodgkin lymphoma' OR 'diffuse large cell non-hodgkin's lymphoma' OR 'large b cell diffuse lymphoma' OR 'large b cell lymphoma' OR 'large b cell lymphomas' OR 'large b cell malignant lymphoma' OR 'large b cell non hodgkin lymphoma' OR 'large b cell non</p>	<p align="center">398</p> <p align="center">(até 02/25)</p>

	<p>hodgkin's lymphoma' OR 'large b cell non-hodgkin lymphoma' OR 'large b cell non-hodgkin's lymphoma' OR 'lymphoma, large b-cell, diffuse') AND ('tafasitamab'/exp OR 'incmor 00208' OR 'incmor00208' OR 'minjuvi' OR 'monjuvi' OR 'mor 00208' OR 'mor 208' OR 'mor00208' OR 'mor208' OR 'tafasitamab' OR 'tafasitamab cxix' OR 'tafasitamab-cxix' OR 'xenp 5574' OR 'xenp5574' OR 'xmab 5574' OR 'xmab5574')</p>	
	<b>Pareceristas</b>	364
	<p>#1 'diffuse large b cell lymphoma'/exp #2 'tafasitamab'/exp #3 #1 AND #2</p>	(Data: 14/04/25)
<b>Cochrane Library</b>	<b>Proponente</b>	0
	<p>#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees</p> <p>#2 "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" OR "Large-Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Diffuse Histiocytic Lymphomas" OR "Histiocytic Lymphomas" OR "Histiocytic Lymphoma, Diffuse" OR "Histiocytic Lymphoma" OR "Diffuse Large B Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Diffuse Large Cell" OR "Large Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Lymphoma, Large Cell, Diffuse" OR "Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse" OR "Diffuse Histiocytic Lymphoma" OR "Diffuse Large-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Diffuse Large-Cell" OR "Diffuse Large-Cell Lymphoma" OR "Diffuse, Large B-Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Histiocytic" OR "Lymphoma, Histiocytic, Diffuse" OR "Lymphoma, Diffuse Histiocytic" OR "Diffuse Large-Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse" OR "Lymphoma, Large-Cell, Diffuse" OR "Diffuse Large B-Cell Lymphoma"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "tafasitamab" OR "tafasitamab-cxix" OR "monjuvi" OR "XmAb5574" OR "XMAB-5574" OR "MOR208 monoclonal antibody" OR "MOR-00208" OR "MOR-208" OR "MOR00208"</p>	(até 02/25)
	<b>Parecerista</b>	9
	<p>#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees</p> <p>#2 Tafasitamab OR XmAb5574 OR XMAB-5574 OR monjuvi OR tafasitamab-cxix</p>	(Data: 14/04/25)

	#3 #1 AND #2	
<b>Lilacs</b>	<b>Proponente</b>	0 (até 02/25)
	((“Linfoma Difuso de Grandes Células B” OR “Linfoma de Células Grandes B Difuso” OR “Linfoma de Células Grandes Tipo B Difuso” OR “Linfoma Difuso de Células Grandes B” OR “Linfoma Histiocítico Difuso” OR “Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse” OR “Linfoma de Células B Grandes Difuso”)) AND (“tafasitamabe” OR “tafasitamab” OR “monjuvi”))	
	<b>Parecerista</b>	1 (Data: 14/04/25)
	(“Linfoma Difuso de Grandes Células B” OR “Linfoma de Células Grandes B Difuso” OR “Linfoma de Células Grandes Tipo B Difuso” OR “Linfoma Difuso de Células Grandes B” OR “Linfoma Histiocítico Difuso”) AND (“tafasitamabe” OR “tafasitamab” OR “monjuvi”)	

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
<b>1</b>	<i>websites</i> de agências de ATS e em instituições correlatas e suas bases de dados	ClinicalTrials.gov
<b>2</b>	Google® e outras ferramentas <i>online</i>	-
<b>3</b>	buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas	-

<b>Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca</b>
<p>O PROPONENTE realizou buscas nas bases de dados MEDLINE via PubMed (<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>), EMBASE (<i>Excerpta Medica dataBASE</i>), Cochrane Library e LILACS (<i>Latin American and Caribbean Health Science Literature</i>) até fevereiro de 2025. Também realizou buscas manuais em todas as referências dos estudos incluídos; <i>websites</i> de agências de ATS e em instituições correlatas e suas bases de dados; e Google® e outras ferramentas <i>online</i>, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliassem o uso do tafasitamabe.</p>

Os PARECERISTAS montaram novas estratégias e realizaram novas buscas, nas mesmas bases de dados, em 14 de abril de 2025. Foram realizadas buscas adicionais no ClinicalTrials.gov.

Todos os resultados recuperados foram avaliados pelos PARECERISTAS.

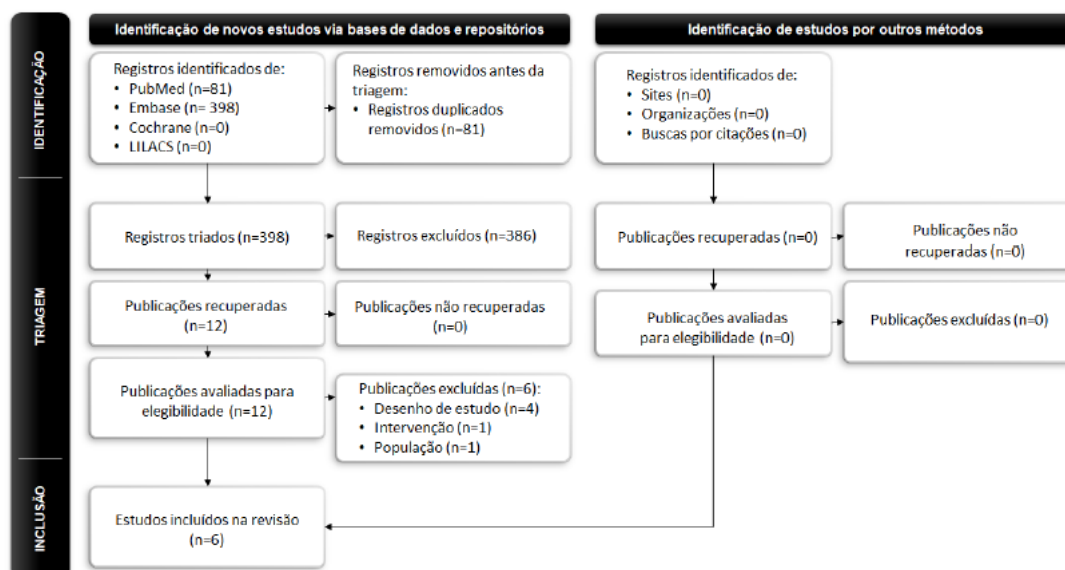
#### 8.4. SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	JabRef®	Adequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores de modo independente	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	Microsoft® Excel®	Adequado	On-line
Revisores envolvidos	Dois revisores de modo independente	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
O processo de seleção e extração dos resultados forma considerados adequados.

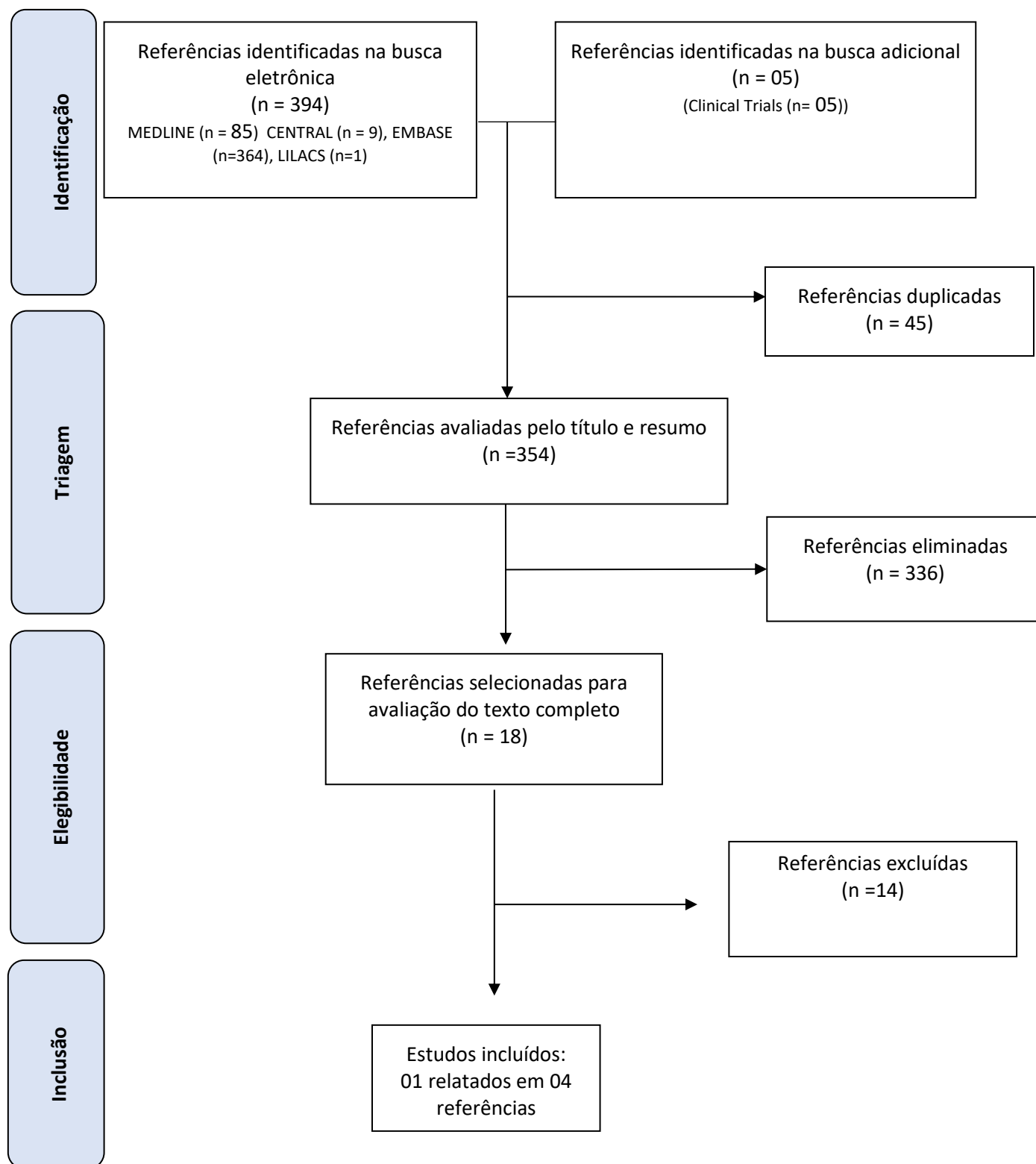
**Figura 3.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.



**Figura 4.** Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia, versão dos PARECERISTAS.



### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O proponente incluiu em sua análise seis publicações. Dentre elas, uma publicação de Duell et al. (2022) tratava-se de um resumo de congresso, motivo pelo qual foi excluída pelo PARECERISTA. Ademais, o proponente apresentou duas comparações indiretas (Cordoba, 2022; Messori, 2022), Messori et al. 2022 não realizou revisão sistemática para embasar a sua comparação indireta através das análises das curvas de sobrevida. Os pareceristas incluíram em sua análise apenas a comparação indireta realizada por Córdoba et al. 2022.

Ressalta-se que o próprio proponente mencionou não ter usado o estudo de Cordoba, 2022 no estudo de avaliação econômica devido a suas limitações metodológicas.

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
Nowakowski et al. 2022	Desenho de estudo (observacional) não está de acordo com os critérios de elegibilidade.
Tilch et al. 2022	População (inclui pacientes com outros tipos de linfoma) não está de acordo com a PICO.
Epperla et al. 2023	Desenho de estudo (observacional) não está de acordo com os critérios de elegibilidade.
Kim et al. 2023	Intervenção (agrupa estudos de tafasitamabe em monoterapia e em combinação) não está de acordo com a PICO.
Saverno et al. 2023	Desenho de estudo (observacional) não está de acordo com os critérios de elegibilidade.
Rosenthal. 2024	Dados do grupo comparador (tafasitamabe) são oriundos de estudo de mundo real.
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Lunning et al. 2024	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de RS inclui várias intervenções. Tafasitamabe em combinação com lenalidomida em estudo único, publicação completa recente (2024)
Duell et al. 2023	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de congresso - Phase II L-MIND. Resultados em publicação mais recente (DUELL, 2024)

Düll et al. 2023	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de congresso - Phase II L-MIND. Resultados em publicação mais recente (DUELL, 2024)
Kim et al. 2023	<b>Intervenção e desfechos:</b> RS+MA inclui várias comparadores e intervenções. Tafasitamabe em combinação com lenalidomida estudo único, publicação mais recente.
Duell et al. 2022	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de congresso - Phase II L-MIND. Resultados em publicação mais recente (DUELL, 2024)
Greil et al. 2022	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de congresso - Calibração de dose. Phase II - MINDway (NCT05222555)
Kim et al. 2022	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de RS+MA. Resultados em publicação mais recente (KIM, 2023)
Larsen et al. 2022	<b>Tipo de publicação:</b> O resumo apresenta o protocolo do estudo firmMIND (NCT05429268), em fase de recrutamento, sem resultados.
Lozano-Ortega et al. 2022	<b>Sem acesso</b>
Duell et al. 2021 <sup>a</sup>	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de congresso - Phase II L-MIND. Resultados em publicação mais recente (DUELL, 2024)
Tabbara et al. 2021	<b>Tipo de publicação:</b> Estudo de caso
Dull et al. 2021	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de congresso - Phase II L-MIND. Resultados em publicação mais recente (DUELL, 2024)
Duell et al. 2020	<b>Sem acesso</b>
González-Barca et al. 2020	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de congresso - Phase II L-MIND. Resultados em publicação mais recente (DUELL, 2024)
Maddocks et al. 2020	<b>Tipo de publicação:</b> Resumo de congresso - Phase II L-MIND. Resultados em publicação mais recente (DUELL, 2024)

<b>Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Estudo L-MIND EC Fase II; status: completo [NCT000000] não informado	Tafasitamabe + lenalidomida – pacientes com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante.
Estudo firmMIND EC Fase III; status: em recrutamento [NCT000000] não informado	Tafasitamabe + lenalidomida – pacientes com LDGCB recidivado ou refratário a pelo menos um ou não mais de três tratamentos sistêmicos e não elegíveis ao transplante à quimioterapia de alta dose ou ao TCTH autólogo.
Estudo In-MIND EC Fase III; status: ativo, mas não recrutando [NCT000000] não informado	Tafasitamabe + lenalidomida + rituximabe – pacientes com linfoma folicular recidivado ou refratário de grau 1 a 3a ou linfoma de zona marginal recidivado ou refratário.
Estudo Front-MIND EC Fase III; status: ativo, mas não recrutando [NCT000000] não informado	Tafasitamabe + lenalidomida + rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona – pacientes sem tratamento prévio com LDGCB de risco intermediário ou alto e recém diagnosticado.
Estudo B-MIND EC Fase III; status: ativo, mas não recrutando [NCT000000] não informado	Tafasitamabe + lenalidomida + bendamustina – pacientes com LDGCB recidivado ou refratário à pelo menos um ou não mais de três tratamentos sistêmicos e não elegíveis ao transplante à quimioterapia de alta dose ou ao TCTH autólogo e que tenham exaurido todas as opções terapêuticas com benefício clínico.
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
NCT02399085 Estudo L-MIND Status: Finalizado [19/04/2023]	Estudo de fase II, de braço único, aberto e multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia da lenalidomida combinada com tafasitamabe. P: pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário (LDGCB R-R) não elegíveis ao TCTH autólogo. I: tafasitamabe + lenalidomida C: sem comparador O: eficácia e segurança Primários: Número de participantes com melhor taxa de resposta objetiva (ORR); Secundários: duração de resposta (DoR); sobrevida livre de progressão (SLP); sobrevida global (SG); taxa de controle da doença; tempo para progressão (TTP); eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs); gravidade dos EAETs.
NCT05328102 Status: Finalizado [01/02/2023]	Estudo de fase 2, randomizado, aberto e multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de XmAb13676

	<p>(Plamotamab) combinado com tafasitamab mais lenalidomida versus tafasitamab mais lenalidomida</p> <p>P: pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário (LDGCB R-R).</p> <p>I: Plamotamab + tafasitamabe + lenalidomida</p> <p>C: tafasitamabe + lenalidomida</p> <p>O: Segurança:</p> <p>Número de pacientes com efeitos adversos graves e número de pacientes com síndrome de tempestade de citocinas</p>
<p>NCT05552937</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Tempo estimado do estudo: 04/2027</p>	<p>Estudo de fase II, de braço único, aberto e multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia do tafasitamabe combinado com lenalidomida.</p> <p>P: pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário (LDGCB R-R) não elegíveis ao TCTH autólogo.</p> <p>I: tafasitamabe + lenalidomida</p> <p>C: sem comparador</p> <p>O: eficácia e segurança</p> <p><u>Desfechos Primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de resposta objetiva;</li> </ul> <p><u>Desfechos secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de controle da doença;</li> <li>• Duração da resposta;</li> <li>• Sobrevida livre de progressão;</li> <li>• Tempo até a progressão;</li> <li>• Tempo até a resposta;</li> <li>• Sobrevivência geral;</li> <li>• Segurança da lenalidomina combinada com tafasitamabe de acordo com a frequência e segurança de efeitos adversos;</li> <li>• Potencial de imunogenicidade do Tafasitamabe;</li> <li>• Concentração Sérica máxima;</li> <li>• Tempo até a concentração sérica máxima;</li> <li>• Concentração sérica aparente antes da dosagem;</li> <li>• Área sob a curva de concentração sérica versus o tempo da curva do tempo 0 até o tempo da última concentração quantificável.</li> </ul>
<p>NCT05890352</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Tempo estimado do estudo: 01/2029</p>	<p>Estudo randomizado de fase II sobre a adição de agentes terapêuticos direcionados à terapia baseada em tafasitamabe.</p> <p>P: pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário (LDGCB R-R) não elegíveis ao TCTH autólogo.</p> <p>I: tafasitamabe + lenalidomida + tazemetostat</p> <p>C: tafasitamabe + lenalidomida</p> <p>O: eficácia e segurança</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevivência livre de progressão;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pontuação no Índice de desfecho do ensaio referente a avaliação funcional do tratamento do linfoma.</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de risco de sobrevivência livre de progressão no subgrupo de pacientes cuja origem do câncer é de células B do centro germinativo (CGB);</li> <li>• Taxa de risco de sobrevivência livre de progressão no subgrupo não-CGB;</li> <li>• Sobrevivência livre de progressão;</li> <li>• Taxa de resposta geral;</li> <li>• Taxa de resposta completa;</li> <li>• Taxa de resposta parcial;</li> <li>• Sobrevivência geral;</li> <li>• Sobrevivência livre de eventos;</li> <li>• Incidência de eventos adversos.</li> </ul>
<p>NCT05429268</p> <p>Estudo firmMIND</p> <p>Status: Ativo, mas não recrutando</p> <p>Tempo estimado do estudo:01/04/2027</p>	<p>Estudo de fase 3, aberto, multicêntrico, de braço único, para avaliar a segurança e a eficácia de tafasitamabe mais lenalidomida.</p> <p>P: pacientes com linfoma difuso de grandes células B que tiveram recidiva ou são refratários a pelo menos 1, mas não mais do que 3 regimes anteriores de tratamento sistêmico para LDGCB e que não são elegíveis para quimioterapia de alta dose (HDC) e transplante autólogo de células-tronco (ASCT).</p> <p>I: tafasitamabe + lenalidomida</p> <p>C: sem comparador</p> <p>O: eficácia e segurança</p> <p><u>Primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• taxa de resposta geral</li> </ul> <p><u>Secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duração da resposta</li> <li>• sobrevida livre de progressão</li> <li>• taxa de controle da doença</li> <li>• tempo até o próximo tratamento</li> <li>• sobrevivência geral</li> <li>• número de tratamentos de emergência de efeitos adversos</li> </ul>

#### Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento

O PROPONENTE não identificou o número dos registros dos estudos apresentados. Os PARECERISTAS consideraram ensaios clínicos Fase II e III, não foram incluídos EC de Fase I ou I/II. Entre os estudos de Fase III apresentados pelo proponente o único com registro no Clinical Trials foi o firm-MIND em estado de recrutamento. Foram encontrados estudos em andamento com adição de mais um

medicamento (plamotamab; tazemetostat) na intervenção, comparados com a associação tafasitamabe + lenalidomida.

## **8.5. RESULTADOS**

### **8.5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

O proponente apresentou as características e os resultados dos estudos incluídos na análise nas Tabelas 11 e 12, página 35-41 do dossiê 20252000259\_PTC\_Revisão Sistemática.

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Tabela 11.** Principais estudos incluídos para análise (comparações indiretas).

Autor, data	Cordoba, 2022	Messori, 2022
Fonte de financiamento do estudo	Incyte Biosciences International Sàrl	-
Desenho	Comparação indireta	Comparação indireta
População	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante que haviam recebido uma a três linhas de terapia anteriores, incluindo um agente anti-CD20	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário tratados com quatro novas terapias
Intervenção e Comparadores	Intervenção: tafasitamabe + lenalidomida Comparadores: polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe, gemcitabina + oxaliplatina + rituximabe e bendamustina + rituximabe	Intervenção: tafasitamabe + lenalidomida Comparadores: polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe
Desfechos principais		
SLP	<b>Tafasitamabe + lenalidomida versus polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe</b>	
	Comparação não ajustada:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antes de quatro meses – HR (IC 95%); p-valor: 0,98 (0,50 a 1,95); 0,961; Após quatro meses – HR (IC 95%); p-valor: 0,61 (0,30 a 1,27); 0,186</li> </ul>	
	Comparação ajustada:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antes de quatro meses – HR (IC 95%); p-valor: 1,42 (0,65 a 3,09); 0,376; Após quatro meses – HR (IC 95%); p-valor: 0,39 (0,14 a 1,06); 0,065</li> </ul>	
	<b>Tafasitamabe + lenalidomida versus bendamustina + rituximabe</b>	
	Comparação não ajustada:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>HR (IC 95%); p-valor: 0,40 (0,23 a 0,71); 0,002</li> </ul>	



Autor, data	Cordoba, 2022	Messori, 2022
SG	<p>Comparação ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR (IC 95%); p-valor: 0,39 (0,29 a 0,53); &lt; 0,001</li> </ul> <p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus gemcitabina + oxaliplatina + rituximabe</b></p> <p>Comparação não ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR (IC 95%); p-valor: 0,58 (0,39 a 0,88); 0,010</li> </ul> <p>Comparação ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR (IC 95%); p-valor: 0,59 (0,30 a 1,17); 0,133</li> </ul> <p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe</b></p> <p>Comparação não ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antes de quatro meses – HR (IC 95%); p-valor: 1,08 (0,38 a 3,09); 0,886; Após quatro meses – HR (IC 95%); p-valor: 0,48 (0,27 a 0,86); 0,013</li> </ul> <p>Comparação ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antes de quatro meses – HR (IC 95%); p-valor: 1,82 (0,58 a 5,65); 0,302; Após quatro meses – HR (IC 95%); p-valor: 0,41 (0,19 a 0,90); 0,026</li> </ul> <p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus gemcitabina + oxaliplatina + rituximabe</b></p> <p>Comparação não ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR (IC 95%); p-valor: 0,54 (0,35 a 0,83); 0,006</li> </ul> <p>Comparação ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR (IC 95%); p-valor: 0,55 (0,28 a 1,06); 0,073</li> </ul>	<p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR (IC 95%); p-valor: 1,60 (0,94 a 2,74); 0,0831</li> </ul>
Taxa de resposta	<p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe</b></p> <p>Comparação não ajustada:</p>	-

Autor, data	Cordoba, 2022	Messori, 2022
Duração da resposta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OR (IC 95%); p-valor: 0,81 (0,37 a 1,80); 0,607</li> </ul> <p>Comparação ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR (IC 95%); p-valor: 0,68 (0,25 a 1,86); 0,450</li> </ul> <p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus bendamustina + rituximabe</b></p> <p>Comparação não ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR (IC 95%); p-valor: 1,69 (0,69 a 4,14); 0,252</li> </ul> <p>Comparação ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR (IC 95%); p-valor: 1,59 (0,94 a 2,69); 0,086</li> </ul> <p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus gemcitabina + oxaliplatina + rituximabe</b></p> <p>Comparação não ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR (IC 95%); p-valor: 1,22 (0,57 a 2,58); 0,609</li> </ul> <p>Comparação ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR (IC 95%); p-valor: 1,42 (0,46 a 4,38); 0,543</li> </ul> <p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe</b></p> <p>Comparação não ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR (IC 95%); p-valor: 0,49 (0,23 a 1,04); 0,062</li> </ul> <p>Comparação ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR (IC 95%); p-valor: 0,34 (0,12 a 0,98); 0,045</li> </ul> <p><b>Tafasitamabe + lenalidomida versus bendamustina + rituximabe</b></p> <p>Comparação não ajustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR (IC 95%); p-valor: 0,30 (0,23 a 0,41); &lt; 0,001</li> </ul>	

Autor, data	Cordoba, 2022	Messori, 2022
	Comparação ajustada: <ul style="list-style-type: none"> <li>HR (IC 95%); p-valor: 0,35 (0,25 a 0,50); &lt; 0,001</li> </ul> <b>Tafasitamabe + lenalidomida versus gemcitabina + oxaliplatina + rituximabe</b>	
	Comparação não ajustada: <ul style="list-style-type: none"> <li>Razão de medianas: 4,39</li> </ul>	
	Comparação ajustada: <ul style="list-style-type: none"> <li>Razão de medianas: 4,39</li> </ul>	

Fonte: elaboração própria. LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*.

**Tabela 12. Principais estudos incluídos para análise (EC).**

Autor, data	Salles, 2020	Duell, 2021	Duell, 2022	Duell, 2024
<b>Países onde o estudo foi realizado</b>	Estados Unidos, Bélgica, República Tcheca, França, Alemanha, Hungria, Itália, Polônia, Espanha e Reino Unido	Idem ao Salles, 2020 (55)	Idem ao Salles, 2020 (55)	Idem ao Salles, 2020 (55)
<b>Fonte de financiamento do estudo</b>	<i>MorphoSys</i>	Idem ao Salles, 2020 (55)	Idem ao Salles, 2020 (55)	Idem ao Salles, 2020 (55)
<b>Desenho</b>	EC fase II, aberto e de braço único	Análise em ≥35 meses de seguimento do estudo L-MIND (55)	Análise de segurança em pacientes tratados por pelo	Análise final de eficácia e segurança em cinco anos do estudo L-MIND (55)

Autor, data		Salles, 2020	Duell, 2021	Duell, 2022	Duell, 2024
				menos dois anos do estudo L-MIND (55)	
População	Pacientes adultos (>18 anos), com LDGCB histologicamente confirmado, com doença recidivada ou refratária após pelo menos um, mas não mais do que três regimes sistêmicos de tratamento (com pelo menos uma terapia anti-CD20) e que não eram candidatos para quimioterapia de alta dose e TCTH autólogo subsequente		Idem ao Salles, 2020 (55)	Idem ao Salles, 2020 (55)	Idem ao Salles, 2020 (55)
Intervenção e Comparadores	Intervenção: tafasitamabe + lenalidomida		Idem ao Salles, 2020 (55)	Idem ao Salles, 2020 (55)	Idem ao Salles, 2020 (55)
Desfechos principais					
SLP	<ul style="list-style-type: none"><li>• Taxa em 12 meses – % (IC 95%): 50 (38 a 61)</li><li>• Taxa em 18 meses – % (IC 95%): 46 (33 a 57)</li><li>• Mediana, meses (IC 95%): 12,1 (5,7 a não alcançado)</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Mediana, meses (IC 95%): 11,6 (6,3 a 45,7)</li></ul>	-	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mediana, meses (IC 95%): 11,6 (5,7 a 45,7)</li></ul>
SG	<ul style="list-style-type: none"><li>• Taxa em 12 meses – % (IC 95%): 74 (62 a 82)</li><li>• Taxa em 18 meses – % (IC 95%): 64 (51 a 74)</li><li>• Mediana, meses (IC 95%): não alcançado (18,3 a não alcançado)</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Mediana, meses (IC 95%): 33,5 (18,3 a não alcançado)</li></ul>	-	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mediana, meses (IC 95%): 33,5 (18,3 a não alcançado)</li></ul>
Taxa de resposta objetiva	<ul style="list-style-type: none"><li>• n (%; IC 95%): 48 (60%; 48,4 a 70,9)</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• n (%; IC 95%): 46 (57,5%; 45,9 a 68,5) ‡</li></ul>	-	<ul style="list-style-type: none"><li>• n (%; IC 95%): 46 (57,5%; 45,9 a 68,5)</li></ul>

Autor, data	Salles, 2020	Duell, 2021	Duell, 2022	Duell, 2024
Duração da resposta	Pacientes com resposta objetiva (n=48)			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana, meses (IC 95%): 21,7 (21,7 a não alcançado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana, meses (IC 95%): 43,9 (26,1 a não alcançado)</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana, meses (IC 95%): não alcançado (33,8 a não alcançado)</li> </ul>
	Pacientes com resposta completa (n=34)			
Controle da doença	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana, meses: não alcançado</li> </ul>			
	Pacientes com resposta parcial (n=14)			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana, meses (IC 95%): 4,4 (2,0 a 9,1)</li> </ul>			
Tempo até tratamento seguinte	<ul style="list-style-type: none"> <li>n (%; IC 95%): 59 (74%; 63 a 83) §</li> </ul>	-	-	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana, meses (IC 95%): 15,4 (7,6 a não alcançado)</li> </ul>	-	-	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Qualquer EA emergente ao tratamento, n (%): 81 (100)</li> <li>EAs graves: 51%</li> <li>EAs fatais: 13%</li> <li>EAs levaram à descontinuação da terapia: 12%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EAs graves emergente ao tratamento: 53,1%</li> <li>EAs de interesse especial emergentes do tratamento: 13,6%</li> </ul>	<p>EAs mais comuns (todos os graus/≥ grau 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia durante combinação: 3,87%/1,91; monoterapia: 0,87%/0,45%</li> <li>Diarreia – durante combinação: 1,04%/0,04; monoterapia: 0,32%/0,0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EAs graves emergente ao tratamento: 58,0%</li> <li>EAs fatais: 7,4%</li> <li>EAs levaram à descontinuação da terapia – tafasitamabe: 19,8%; lenalidomida: 22,2%</li> </ul>
Segurança	EAs hematológicos ≥ grau 3 mais comuns:	EAs ≥ grau 3 emergentes ao tratamento mais comuns:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia: 48%</li> <li>Trombocitopenia: 17%</li> <li>Neutropenia febril: 12%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia: 49%</li> <li>Trombocitopenia: 17%</li> <li>Neutropenia febril: 12%</li> </ul>		<p>EAs graves emergentes ao tratamento mais comuns:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonia: 8,6%</li> <li>Neutropenia febril: 6,2%</li> </ul>
	EAs graves mais comuns:			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonia: 6%</li> </ul>			

Autor, data	Salles, 2020	Duell, 2021	Duell, 2022	Duell, 2024
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febril: 6%</li> <li>• Embolia pulmonar: 4%</li> <li>• Bronquite: 2%</li> <li>• Fibrilação atrial: 2%</li> <li>• Insuficiência cardíaca congestiva: 2%</li> </ul>	<p><b>EAs graves emergentes ao tratamento mais comuns:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonia: 8,6%</li> <li>• Neutropenia febril: 6,2%</li> <li>• Embolia pulmonar: 3,7%</li> <li>• Bronquite: 2,5%</li> <li>• Fibrilação atrial: 2,5%</li> <li>• Insuficiência cardíaca congestiva: 2,5%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasia: 4,9%</li> <li>• Embolia pulmonar: 3,7%</li> <li>• Infecções por COVID-19: 3,7%</li> <li>• Bronquite: 2,5%</li> <li>• Infecção do trato respiratório inferior: 2,5%</li> <li>• Dispneia: 2,5%</li> <li>• Fibrilação atrial: 2,5%</li> <li>• Insuficiência cardíaca congestiva: 2,5%</li> </ul>

Fonte: elaboração própria. LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; EC: ensaio clínico; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*. § Resposta completa + resposta parcial + doença estável. ‡ Resposta completa + resposta parcial.

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	Publicação (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Principais critérios de inclusão e exclusão	Financiamento
L-MIND	Duell, 2024	Multicêntrico	EC de fase II, braço único, prospectivo	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário que não são elegíveis para TACT  n= 80 desfechos de eficácia  n=81 desfechos de segurança	Tafasitamab (12 mg/kg intravenoso) + lenalidomida (25 mg via oral nos dias 1-21 de cada ciclo de 28 dias) por até 12 ciclos Seguido por monoterapia com tafasitamab (a cada 2 semanas) em pacientes com doença estável ou melhor, até progressão da doença	Sem comparador	Análise primária (12 meses), 3 anos e 5 anos  <u>Desfecho primário:</u>  - TRO  <u>Desfechos secundários:</u>  - Duração da resposta; - SLP; - SG - Tempo até progressão; -Tempo até o próximo tratamento; -Incidência e gravidade de EA	<u>Critérios de inclusão:</u>  - Idade ≥18 anos; - LDGCB recidivado/refratário inelegível para TACT - Recebimento de uma a três terapias sistêmicas prévias (incluindo ≥1 direcionada ao CD20); - Status de desempenho ECOG de 0-2  <u>Critérios de exclusão:</u>  - Doença refratária primária (*)	Patrocinado pela MorphoSys AG

L-MIND	Duell, 2021	Multicêntrico	EC de fase II, braço único, prospectivo	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário que não são elegíveis para TACT  n= 80 desfechos de eficácia  n=81 desfechos de segurança	Tafasitamab (12 mg/kg intravenoso) + lenalidomida (25 mg via oral nos dias 1-21 de cada ciclo de 28 dias) por até 12 ciclos  Seguido por monoterapia com tafasitamab (a cada 2 semanas) em pacientes com doença estável ou melhor, até progressão da doença	Sem comparador	Análise primária (12 meses), longo prazo: 30 meses  <u>Desfecho primário:</u>  - TRO  <u>Desfechos secundários:</u>  - Duração da resposta; - SLP; - SG - Incidência e gravidade de EA	<u>Critérios de inclusão:</u>  - Idade $\geq 18$ anos; - LDGCB recidivado/refratário inelegível para TACT - Recebimento de uma a três terapias sistêmicas prévias (incluindo $\geq 1$ direcionada ao CD20); - Status de desempenho ECOG de 0-2  <u>Critérios de exclusão:</u>  - Doença refratária primária (*)	Patrocinado pela MorphoSys AG
L-MIND	Salles, 2020	Multicêntrico	EC de fase II, braço único, prospectivo	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário que não são	Tafasitamab (12 mg/kg intravenoso) + lenalidomida (25 mg via oral nos dias 1-21 de cada ciclo de 28 dias) por até 12 ciclos	Sem comparador	Análise primária (12 meses), longo prazo: 30 meses  <u>Desfecho primário:</u>	<u>Critérios de inclusão:</u>  - Idade $\geq 18$ anos; - LDGCB recidivado/refratário	Patrocinado pela MorphoSys AG



				<p>elegíveis para TACT</p> <p>n= 80 desfechos de eficácia</p> <p>n=81 desfechos de segurança</p>	<p>Seguido por monoterapia com tafasitamab (a cada 2 semanas) em pacientes com doença estável ou melhor, até progressão da doença</p>		<p>- TRO</p> <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <p>- Duração da resposta;</p> <p>- SLP;</p> <p>- SG</p> <p>- Proporção de pacientes com controle de doença;</p> <p>- Tempo até o próximo tratamento;</p> <p>- Tempo até progressão;</p> <p>- Imunogenicidade, farmacocinética e análises exploratórias de biomarcadores</p> <p>- Incidência e gravidade de EA</p>	<p>inelegível para TACT</p> <p>- Recebimento de uma a três terapias sistêmicas prévias (incluindo <math>\geq 1</math> direcionada ao CD20);</p> <p>- Status de desempenho ECOG de 0-2</p> <p><u>Critérios de exclusão:</u></p> <p>- Doença refratária primária (*)</p>	
NA	Córdoba, 2022	NA	Revisão sistemática com MAIC	<p>Pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B</p>	<p>Tafasitamabe + Lenalidomida (TAFA + LEN)</p> <p>- TAFA: 12 mg/kg intravenoso, ciclos de 28 dias</p>	<p>- Polatuzumabe vedotina + Bendamustina + Rituximabe (POLA+BR)</p> <p>40 pacientes no braço POLA + BR e</p>	<p>- Sobrevida global (SG)</p> <p>- Sobrevida livre de progressão (SLP)</p>	<p><u>Critérios Inclusão:</u></p> <p>- Adultos (<math>\geq 18</math> anos)</p> <p>- DLBCL recidivado/refratário após 1 a</p>	<p>- Estudo financiado pela Incyte Biosciences International Sàrl, Morges, Suíça.</p>

				<p>(DLBCL) recidivado /refratário inelegíveis para transplant e autólogo de células-tronco (n=329)</p> <p>4 estudos comparadores para 3 regimes baseados em rituximabe (POLA+BR, BR, R-GEMOX)</p>	<p>- LEN: 25 mg/dia oral, dias 1–21 de cada ciclo, até 12 ciclos</p> <p>- Após 12 ciclos, TAFA era mantido em monoterapia até progressão da doença</p> <p>(n=80)</p>	<p>40 pacientes no braço BR</p> <p>- Bendamustina + Rituximabe (BR) 120 pacientes (população total reportada para análise de eficácia)</p> <p>- Rituximabe + Gemcitabina + Oxaliplatina (R-GEMOX) 49 pacientes</p>	<p>- Duração da resposta (DOR)</p> <p>- Taxa de resposta objetiva (TRO)</p> <p>- Taxa de resposta completa (TRC)</p> <p>Mediana de acompanhamento: 42,7 meses</p>	<p>3 linhas de tratamento prévio (incluindo terapia anti-CD20)</p> <p>- Inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco</p> <p>- ECOG PS 0–2</p> <p><u>Critérios de exclusão:</u></p> <p>- Estudos retrospectivos não foram considerados para comparação</p> <p>- Critérios específicos variavam conforme o estudo comparador, mas, em geral, excluía pacientes com doenças concomitantes graves, expectativa de vida inferior a 3 meses e ausência de</p>	<p>- Apoio adicional e colaboração: MorphoSys AG.</p>
--	--	--	--	---	--	--	---	--	---

								exposição prévia a anti- CD20 nos comparadores, quando aplicável	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

*EC: Ensaio clínico; TACT: transplante autólogo de células-tronco; LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global;  
EA: eventos adversos ; TRO: Taxa de resposta objetiva; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison - Comparação indireta ajustada por pareamento*

### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

As três publicações analisadas — Salles et al. (2020), Duell et al. (2021) e Duell et al. (2024) — referem-se ao estudo clínico L-MIND, um ensaio fase II, aberto, multicêntrico e de braço único, que avaliou a combinação de tafasitamabe (MOR208), um anticorpo monoclonal anti-CD19, com lenalidomida em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH).

A publicação de Salles et al. 2020 apresenta a análise primária dos resultados do estudo L-MIND, com um acompanhamento mediano de 13,2 meses. O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO), definida como a soma das taxas de resposta completa (RC) e resposta parcial (RP), avaliada por um comitê independente segundo critérios internacionais para linfomas malignos (IWG 2007).

Duell et al. (2021) apresenta uma análise de seguimento intermediário do mesmo estudo, com dados atualizados após pelo menos 35 meses de acompanhamento.

A publicação mais recente, Duell et al. (2024) apresenta a análise final do estudo L-MIND, contemplando um acompanhamento mediano de 44 meses (até 65,6 meses para SG). O desenho de braço único, embora adequado ao contexto de necessidade clínica não atendida e ao perfil da população estudada, limita a comparação direta com outras alternativas terapêuticas.

A revisão sistemática realizada por Córdoba et al. (2022) adotou um delineamento de comparação indireta ajustada por pareamento, conhecido como MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison). Trata-se de uma análise pós-hoc baseada em dados individuais provenientes do estudo clínico L-MIND, combinados com dados agregados extraídos de publicações de estudos comparadores. A aplicação do método MAIC configura-se como uma alternativa metodológica válida em situações nas quais não existem estudos randomizados controlados diretos (“head-to-head”) entre as intervenções de interesse. No entanto, essa abordagem não substitui a robustez e a confiabilidade proporcionadas por um ensaio clínico randomizado. A ausência de um braço comparador comum entre os estudos analisados aumenta o risco de viés residual, mesmo após a realização de ajustes estatísticos destinados a minimizar as diferenças entre as populações avaliadas. Apesar dos ajustes realizados, persistem diferenças clínicas e metodológicas relevantes entre os estudos incluídos, tais como critérios de inclusão e exclusão, número de linhas prévias de tratamento, status de refratariedade e exposição prévia a agentes anti-CD20. Tais discrepâncias podem afetar os desfechos observados, limitando a comparabilidade entre as intervenções avaliadas. No contexto deste estudo, cada comparação foi realizada de forma pareada (TAFA + LEN vs. POLA+BR; TAFA + LEN vs. BR; TAFA + LEN

vs. R-GEMOX), sem a presença de um elo central que conecte todos os tratamentos simultaneamente. A inexistência de um comparador comum restringe as estimativas indiretas a comparações binárias isoladas, o que dificulta a realização de inferências transversais e compromete a possibilidade de hierarquização clara entre todas as opções terapêuticas disponíveis. Dessa forma, os resultados devem ser interpretados com cautela, considerando as limitações metodológicas inerentes ao desenho adotado.

## 8.5.2 RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O proponente apresentou os resultados dos estudos incluídos, juntamente com o quadro de características desses estudos (Quadro 13). Além disso, descreveu de forma narrativa os resultados apresentados nas páginas 42 a 58 do dossiê 20252000259\_PTC\_Revisão Sistemática.

**Quadro 15.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Não apresentado

**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia

Estudo (Autor, ano)	TRO	SLP	SG	QVRS
L-MIND [Duell, 2024] [10]	<p>ORR: 57,5% (46/80; IC 95%: 45,9-68,5)</p> <p>Taxa de resposta completa (CR): 41,3% (n=33)</p> <p>Taxa de resposta parcial (PR): 16,3% (n=13)</p> <p><u>Subgrupos:</u> 1 linha prévia: ORR 67,5% (52,5% CR)</p>	<p><u>Global:</u> Mediana: 11,6 meses (IC 95%: 5,7- 45,7)</p> <p><u>Subgrupos:</u> 1 linha prévia: 23,5 meses (IC 95%: 7,4- NR) ≥2 linhas prévias: 7,6 meses (IC 95%: 2,7- 45,5)</p>	<p><u>Global:</u> Mediana: 33,5 meses (IC 95%: 18,3-NR)</p> <p><u>Subgrupos:</u> 1 linha prévia: mediana não atingida (IC 95%: 24,6-NR) ≥2 linhas prévias: 15,5 meses (IC 95%: 8,6-45,5)</p>	Não avaliado

	≥2 linhas prévias: ORR 47,5% (30% CR)			
L-MIND [Duell, 2021] [11]	<u>Resultado global:</u> ORR: 57,5% (46/80; IC 95%: 45,9–68,5)  Resposta completa (CR): 40,0% (32/80)  Resposta parcial (PR): 17,5% (14/80)  <u>Subgrupos:</u> Doença primariamente refratária: ORR 53,3% (IC 95%: 26,6–78,7)  Refratários à rituximabe: ORR 54,5% (IC 95%: 36,4–71,9)  Refratários à última linha: ORR 60,0% (IC 95%: 42,1–76,1)	<u>Global:</u> Mediana: 11,6 meses (IC 95%: 6,3– 45,7)  <u>Subgrupos:</u> Primariamente refratários: 5,3 meses (IC 95%: 0,9– não atingido)  Refratários à rituximabe: 7,6 meses (IC 95%: 2,7– não atingido)  Refratários à última linha: 7,6 meses (IC 95%: 2,7–não atingido)	<u>Global:</u> Mediana: 33,5 meses (IC 95%: 18,3–não atingido)  <u>Subgrupos:</u> Primariamente refratários: 13,8 meses (IC 95%: 1,3–não atingido)  Refratários à rituximabe: 15,5 meses (IC 95%: 8,6–não atingido)  Refratários à última linha: 15,5 meses (IC 95%: 8,6–não atingido)	Não avaliado
L-MIND [Salles, 2020] [12]	<u>Resultado global:</u> ORR: 60% (48/80; IC 95%: 48–71)  Resposta completa (CR): 43% (34/80; IC 95%: 32–54)  Resposta parcial (PR): 18% (14/80; IC 95%: 10–28)	<u>Global:</u> Mediana: 12,1 meses (IC 95%: 5,7– não atingido)  Sobrevida livre de progressão em 12 meses: 50% (IC 95%: 38–61)  Em 18 meses: 46% (IC 95%: 33–57)	<u>Global:</u> Mediana: Não atingida (IC 95%: 18,3–não atingido) após mediana de seguimento de 19,6 meses  Sobrevida em 12 meses: 74% (IC 95%: 62–82)  Sobrevida em 18 meses: 64% (IC 95%: 51–74)	Não avaliado
RS com MAIC [Córdoba, 2022] [13]	<u>TAFA + LEN vs.</u> <u>POLA+BR:</u> OR 0.68 (0.25, 1.86) [0.450]  <u>TAFA + LEN vs. BR:</u>	<u>TAFA + LEN vs.</u> <u>POLA+BR:</u> <u>Antes de 4 meses</u> HR 1.42 (0.65, 3.09) [0.376]	<u>TAFA + LEN vs.</u> <u>POLA+BR:</u> <u>Antes de 4 meses</u> HR 1.82 (0.58, 5.65) [0.302]	Não avaliado

	OR 1.59, 95% IC 0.94, 2.69; p = 0.086  <u>TAFa + LEN vs. R- GEMOX</u> OR 1.42, 95% IC 0.46, 4.38; p = 0.543	<u>Depois de 4 meses:</u> HR 0.39 (0.14, 1.06) [0.065]  <u>TAFa + LEN vs. BR:</u> HR 0.39, 95% IC 0.29, 0.53; p<0.001*  <u>TAFa + LEN vs. R- GEMOX</u> HR 0.59, 95% IC 0.30, 1.17; p = 0.133	<u>Depois de 4 meses:</u> HR 0.41 (0.19, 0.90) [0.026]*  <u>TAFa + LEN vs. BR:</u> HR 0.39, 95% IC 0.18, 0.82; p = 0.014*  <u>TAFa + LEN vs. R- GEMOX</u> HR 0.55, 95% IC 0.28, 1.06; p = 0.073	
--	--	--	---	--

*TRO: Taxa de resposta objetiva; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde; IC: Intervalo de confiança; \*significância estatística*

**Quadro 17.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Incidência de eventos adversos	Eventos adversos graves
L-MIND [Duell, 2024] [10]	Eventos adversos (EA): 91,4% tiveram algum EA; 64,2% tiveram EA grau ≥3.	Não avaliado
L-MIND [Duell, 2021] [11]	Não avaliado	53,1% dos pacientes tiveram pelo menos um evento grave (ex: pneumonia, febre neutropênica)
L-MIND [Salles, 2020] [12]	Não avaliado	51% dos pacientes tiveram pelo menos um evento grave, sendo os mais comuns: pneumonia, febre neutropênica, embolia pulmonar, bronquite, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca.
RS com MAIC [Córdoba, 2022] [13]	Não avaliado	Não avaliado

#### Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

A combinação de tafasitamabe e lenalidomida foi avaliada em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) recidivado ou refratário (R/R) inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH), em diferentes fases do estudo L-MIND. Os dados

disponíveis demonstram taxas de resposta objetivas elevadas, respostas duradouras e um perfil de segurança gerenciável nesta população.

No estudo inicial (Salles et al., 2020), a taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 60% (IC 95%: 48–71), com 43% de respostas completas (RC) e 18% de respostas parciais (RP). A mediana da duração da resposta foi de 21,7 meses (IC 95%: 21,7–não atingido). Entre os pacientes com RC, 93% mantiveram a resposta por pelo menos 18 meses. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 12,1 meses (IC 95%: 5,7–não atingido) e a sobrevida global (SG) mediana não foi atingida, com 74% dos pacientes vivos em 12 meses. Estes resultados foram observados em uma população predominantemente idosa (mediana de 72 anos) e com alto risco clínico, incluindo pacientes refratários à última linha de tratamento, refratários à rituximabe e com doença primariamente refratária.

Na análise de acompanhamento com pelo menos 35 meses de seguimento (Duell et al., 2021), a TRO permaneceu em 57,5% (IC 95%: 45,9–68,5), com RC em 40% dos pacientes. A duração mediana da resposta foi de 43,9 meses (IC 95%: 26,1–não atingido) e a mediana de SG foi de 33,5 meses (IC 95%: 18,3–não atingido). Nos subgrupos refratários, as taxas de resposta foram semelhantes ao grupo geral, embora a SLP e a SG tenham sido menores, especialmente entre os pacientes primariamente refratários. O único fator prognóstico consistentemente associado a piores desfechos foi o escore IPI (*International Prognostic Index*) elevado ( $\geq 3$ ). O perfil de segurança se manteve, com eventos adversos principalmente hematológicos, em geral manejáveis, e redução da frequência desses eventos durante a fase de monoterapia com tafasitamabe.

A análise final após 5 anos de seguimento (Duell et al., 2024) mostrou manutenção dos resultados de eficácia: TRO de 57,5% (IC 95%: 45,9–68,5), RC em 41,3% dos pacientes e RP em 16,3%. A duração mediana da resposta e da RC não foi atingida, sugerindo benefício sustentado e possível platô nas curvas de sobrevida após 12-18 meses de tratamento. A SLP mediana foi de 11,6 meses (IC 95%: 5,7–45,7) e a SG mediana foi de 33,5 meses (IC 95%: 18,3–não atingido). Pacientes que receberam o regime como segunda linha apresentaram taxas de resposta e sobrevida superiores em relação àqueles tratados em linhas mais avançadas, embora respostas duradouras também tenham sido observadas neste último grupo. As análises exploratórias indicaram benefício clínico em diversos subgrupos, incluindo pacientes idosos, com doença volumosa ou com fatores de mau prognóstico. O perfil de segurança permaneceu consistente ao longo do tempo, sem identificação de novos sinais de toxicidade, e a incidência de eventos adversos diminuiu progressivamente durante a monoterapia de manutenção.

Em síntese, os dados do L-MIND mostram que a combinação de tafasitamabe e lenalidomida está associada a taxas de resposta sustentadas e sobrevida relevante em pacientes com DLBCL R/R



inelegíveis para TACTH, inclusive em subgrupos de prognóstico desfavorável. O regime apresenta toxicidade predominantemente hematológica e redução dos eventos adversos ao longo do tratamento.

Apesar dos resultados observados com a combinação de tafasitamabe e lenalidomida no estudo L-MIND, a ausência de randomização e de um braço controle pode introduzir vieses de seleção e dificultar a avaliação do real benefício clínico da combinação em relação a outras estratégias terapêuticas.

Os resultados das comparações indiretas ajustadas por pareamento (MAIC) entre TAFA + LEN e os regimes comparadores demonstraram ausência de diferenças estatisticamente significativas para a maioria dos desfechos analisados, com exceção de alguns cenários específicos.

A taxa de resposta objetiva (TRO) não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre TAFA + LEN e os demais tratamentos. A comparação entre TAFA + LEN e POLA+BR resultou em um odds ratio (OR) de 0,68 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,25 a 1,86;  $p = 0,450$ ), enquanto a comparação com BR apresentou OR de 1,59 (IC 95%: 0,94 a 2,69;  $p = 0,086$ ). Para TAFA + LEN versus R-GEMOX, o OR foi de 1,42 (IC 95%: 0,46 a 4,38;  $p = 0,543$ ). Esses valores indicam ausência de superioridade estatística de TAFA + LEN em relação aos esquemas comparadores para este desfecho.

Em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), a análise evidenciou que, antes de 4 meses de acompanhamento, TAFA + LEN não apresentou diferença significativa em comparação a POLA+BR (hazard ratio [HR] 1,42; IC 95%: 0,65 a 3,09;  $p = 0,376$ ). Após 4 meses, observou-se uma tendência favorável a TAFA + LEN (HR 0,39; IC 95%: 0,14 a 1,06;  $p = 0,065$ ), embora sem atingir significância estatística. Na comparação com BR, TAFA + LEN demonstrou benefício estatisticamente significativo na SLP (HR 0,39; IC 95%: 0,29 a 0,53;  $p < 0,001$ ), indicando redução do risco de progressão ou morte.

Em relação ao R-GEMOX, não houve diferença significativa (HR 0,59; IC 95%: 0,30 a 1,17;  $p = 0,133$ ). Considerando a análise adicional entre TAFA + LEN e POLA+BR, antes de 4 meses, o HR foi de 1,82 (IC 95%: 0,58 a 5,65;  $p = 0,302$ ), enquanto após 4 meses houve diferença significativa em favor de TAFA + LEN (HR 0,41; IC 95%: 0,19 a 0,90;  $p = 0,026$ ). Na comparação com BR, TAFA + LEN também apresentou benefício significativo (HR 0,39; IC 95%: 0,18 a 0,82;  $p = 0,014$ ). Por outro lado, a comparação com R-GEMOX não atingiu significância estatística (HR 0,55; IC 95%: 0,28 a 1,06;  $p = 0,073$ ).

Em síntese, os resultados sugerem que TAFA + LEN pode apresentar benefício em sobrevida livre de progressão em comparação ao BR, com significância estatística, e tendência favorável em relação ao POLA+BR após 4 meses de acompanhamento. Contudo, para as demais comparações e desfechos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

### 8.5.3 RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

**Quadro 18.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

<b>CrITÉRIOS</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Ferramenta</b>	Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies	Parcialmente adequado	ROBINS-I e AMSTAR
<b>Revisores envolvidos</b>	Dois revisores	Adequado	Um revisor
<b>Resolução divergências</b>	Terceiro revisor	Adequado	Um revisor

<b>Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos</b>
<p>O proponente utilizou a ferramenta Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies para avaliar o risco de viés do ensaio clínico incluído nas publicações. A ferramenta JBI para estudos quase-experimentais tende a não penalizar tanto os estudos e não apresentar uma análise do risco de viés de forma global, além disso não é uma ferramenta preconizada para utilização nas diretrizes de elaboração de revisão sistemática e elaboração de PTC. Desta forma, os pareceristas consideraram a avaliação do proponente parcialmente adequada. Assim, a avaliação foi realizada através da ferramenta ROBINS-I e AMSTAR-II. A ROBINS-I foi utilizada para a avaliação do risco de viés do ensaio clínico e a AMSTAR-II para a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática com MAIC.</p>

**Quadro 19.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

	Salles, 2020			
	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
8. Were outcomes measured in a reliable way?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fonte: Tufanaru, 2020. (62)

**Quadro 20.** Risco de viés do estudo incluído na análise do PARECERISTAS – EC L-MIND. (ROBINS-I)

Estudo	L-MIND
Viés devido a confusão	<p>Risco crítico</p> <p>Justificativa: <i>Potencial para confusão: Sim, devido à ausência de randomização e braço único; Divisão do tempo por intervenção: Não aplicável, pois todos receberam a mesma intervenção; Controle de confusão: Não foi realizado ajuste estatístico robusto para confusão, pois não havia grupo comparador.</i></p>
Viés na seleção de participantes	Baixo risco

	<i>Justificativa: O estudo L-MIND apresenta baixo risco de viés na classificação das intervenções, pois a intervenção foi claramente definida, registrada no início e não houve possibilidade de alteração ou reclassificação dos participantes baseada em resultados.</i>
Viés na classificação de intervenções	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo L-MIND apresenta baixo risco de viés na classificação das intervenções, pois a intervenção foi claramente definida, registrada no início e não houve possibilidade de alteração ou reclassificação dos participantes baseada em resultados.</i>
Viés devido a desvios de intervenções planejadas	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo L-MIND apresenta baixo risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas, pois todos os participantes receberam a intervenção conforme planejado, e quaisquer desvios observados foram compatíveis com a prática clínica e não sistemáticos.</i>
Viés devido a dados faltantes	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo L-MIND apresenta baixo risco de viés devido a dados faltantes, pois quase todos os participantes tiveram dados completos para os desfechos analisados, e não houve exclusão relevante relacionada à ausência de informações essenciais.</i>
Viés na mensuração de desfechos	Baixo risco <i>Justificativa: Os desfechos objetivos não são afetados pela ausência de cegamento. Além disso, os desfechos foram avaliados por um comitê independente de revisão, conforme os critérios de resposta do International Working Group para linfoma maligno de 2007</i>
Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo L-MIND apresenta baixo risco de viés na seleção dos resultados reportados, pois os principais desfechos e análises seguem o protocolo, e os resultados são apresentados de forma transparente, sem sinais de seleção baseada em achados mais favoráveis.</i>
Risco de viés Global	Risco Crítico de viés

**Quadro 21.** Risco de viés do estudo incluído na análise do PARECERISTAS – Córdoba (2022). (AMSTAR-II)

Estudo	Córdoba, 2022
1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho)?	SIM  Justificativa: População, intervenções, comparadores e desfechos são claramente definidos. O protocolo não foi registrado publicamente, mas os objetivos e critérios são claros no artigo e no material suplementar.
2- O relato continha uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relato justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? <b>(ITEM CRÍTICO)</b>	NÃO  Justificativa: Não há menção de registro prévio do protocolo (ex: PROSPERO).
3- Os autores da revisão justificaram a escolha dos desenhos dos estudos incluídos?	SIM

	Justificativa: Incluíram apenas estudos clínicos relevantes (RCTs e estudos prospectivos) e justificaram a exclusão de estudos retrospectivos e populações não comparáveis.
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura? <b>(ITEM CRÍTICO)</b>	SIM Justificativa: Busca em múltiplas bases (PubMed, Embase, Cochrane, CRD, EconLit, PsycInfo), agências de ATS (HTA, NICE, SMC, CADTH etc.), conferências e revisão de referências. Estratégia descrita no material suplementar.
5- Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	SIM Justificativa: Dois revisores independentes avaliaram títulos/resumos e textos completos, com resolução de conflitos por consenso.
6- Os autores realizaram a extração dos dados em duplicata?	SIM Justificativa: Extração realizada por um revisor e verificada por um segundo; discrepâncias resolvidas por um terceiro.
7 - Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa pela exclusão? <b>(ITEM CRÍTICO)</b>	SIM Justificativa: Razões detalhadas para exclusão dos estudos são apresentadas no material suplementar (Tabela S2).
8- Os autores descrevem os estudos incluídos com detalhamento adequado?	SIM Justificativa: Características dos estudos incluídos são detalhadas no material suplementar e no artigo principal.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão? <b>(ITEM CRÍTICO)</b>	NÃO Justificativa: Não foi realizada avaliação formal do risco de viés dos estudos incluídos (ex: ferramenta Cochrane ou ROBINS-I).
10- Os autores da revisão reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	NÃO Justificativa: Não há detalhamento das fontes de financiamento dos estudos primários incluídos.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação de resultados estatísticos? <b>(ITEM CRÍTICO)</b>	SIM Justificativa: Métodos de MAIC são descritos detalhadamente, com análise estatística apropriada e discussão das limitações.

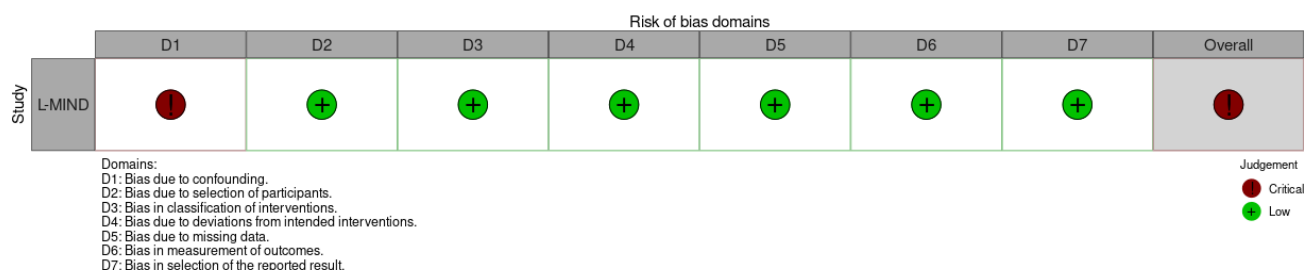
12- Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	NÃO  Justificativa: Não foi avaliado formalmente como possíveis vieses dos estudos incluídos podem impactar os resultados.
13- Os autores da revisão explicaram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? <b>(ITEM CRÍTICO)</b>	PARCIALMENTE SIM  Justificativa: O artigo discute limitações metodológicas, viés potencial dos dados indiretos e limitações do MAIC.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM  Justificativa: A heterogeneidade é discutida; diferenças entre populações e limitações de ajuste são explicitadas.
15- Se foi realizada uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? <b>(ITEM CRÍTICO)</b>	NÃO  Justificativa: Não há avaliação formal de viés de publicação (ex: funnel plot ou busca ativa de estudos não publicados).
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles tenham recebido para a realização da revisão?	SIM  Justificativa: Conflitos de interesse dos autores e financiamento do estudo estão claramente declarados.
Classificação(*)	Criticamente baixa

(\*) **Alta**: se a revisão sistemática não apresentar nenhuma ou uma única resposta “NÃO” para um item considerado não crítico; **Moderada**: se a revisão sistemática apresentar mais de uma resposta “NÃO” em itens considerados não crítico; **Baixa**: se a revisão sistemática apresentar, pelo menos, uma resposta “NÃO” em um item crítico, com ou sem resposta “NÃO” para itens considerados não críticos; **Criticamente baixa**: se a revisão sistemática apresentar mais de uma resposta “NÃO” para itens considerados críticos, com ou sem respostas “NÃO” para itens não críticos.

**Figura 5.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Devido ao tipo de análise o proponente apresentou apenas a tabela dos resultados do risco de viés do ensaio clínico pela ferramenta JBI

**Figura 6.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.



### Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O EC L-MIND apresenta um risco de viés global crítico pela avaliação através da ferramenta ROBINS-I devido ao fato do estudo não apresentar randomização e ser aberto (não cego).

A revisão sistemática realizada por Córdoba et al. (2022) apresenta falhas em domínios críticos avaliados pela ferramenta AMSTAR-II como ausência de protocolo registrado, falta de avaliação formal do risco de viés dos estudos incluídos, ausência de avaliação do impacto desse viés nos resultados e ausência de investigação de viés de publicação. Esses fatores limitam a confiança nas conclusões e justificam a classificação como criticamente baixa.

#### 8.5.4 CERTEZA NO CONJUNTO FINAL DAS EVIDÊNCIAS

**Quadro 22.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

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 <sup>2</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
SG							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Taxa de resposta objetiva							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Duração da resposta							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Controle da doença							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Tempo até tratamento seguinte							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança							
1	ensaio clínico	grave	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão. <sup>2</sup>O tamanho amostral reduzido pode ter influenciado na amplitude do IC, levando a imprecisão.



**Quadro 23.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

**Autores: Duell (2024) [10]; Duell (2021) [11] e Salles (2020) [12].**

**Ensaio clínico: L-MIND**

Certainty assessment							Nº de pacientes	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção		

#### TRO

1	Ensaio clínico fase II	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Duell (2024): 57,5% (46/80; IC 95%: 45,9-68,5) Duell (2021): 57,5% (46/80; IC 95%: 45,9-68,5) Salles (2020): 60% (48/80; IC 95%: 48-71)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	CRÍTICO
---	------------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	----------------------------	---------

#### SLP

Certainty assessment							Nº de pacientes	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção		
1	Ensaio clínico fase II	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Duell (2024): Mediana: 11,6 meses (IC 95%: 5,7-45,7)</p> <p>Duell (2021): Mediana: 11,6 meses (IC 95%: 6,3-45,7)</p> <p>Salles(2020): Mediana: 12,1 meses (IC 95%: 5,7-não atingido)</p>	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	CRÍTICO

SG

Certainty assessment							Nº de pacientes	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção		
1	Ensaio clínico fase II	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Duell (2024): Mediana: 33,5 meses (IC 95%: 18,3-NR)</p> <p>Duell (2021): Mediana: 33,5 meses (IC 95%: 18,3–não atingido)</p> <p>Salles (2020): Mediana: Não atingida (IC 95%: 18,3–não atingido) após mediana de seguimento de 19,6 meses</p>	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	CRÍTICO

#### Incidência de Eventos adversos

Certainty assessment							Nº de pacientes	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção		
1	Ensaio clínico fase II	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Duell (2024): 91,4% tiveram algum EA</p> <p>Duell (2021): 53,1% dos pacientes tiveram pelo menos um evento grave</p> <p>Salles (2020): 51% dos pacientes tiveram pelo menos um evento grave, sendo os mais comuns pneumonia, febre neutropênica, embolia pulmonar, bronquite, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca.</p>	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	IMPORTANTE

**Eventos Adversos Grau 3**

Certainty assessment							Nº de pacientes	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção		
1	Ensaio clínico fase II	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Duell (2024): ; 64,2% tiveram EA grau ≥3	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	IMPORTANTE

Explicação: a. Ensaio clínico não randomizado, fase II, aberto que apresenta risco de viés crítico devido a penalização no processo de randomização

### Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

Na avaliação do PROPONENTE, todos os desfechos foram classificados como de baixa certeza da evidência. O proponente considerou o risco de viés proveniente do ensaio clínico como grave, utilizando a ferramenta JBI para essa avaliação. Por outro lado, os PARECERISTAS classificaram o risco de viés como muito grave, adotando a ferramenta ROBINS-I como referência no sistema GRADE. A certeza da evidência foi considerada baixa em todos os domínios analisados.

## 8.6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

**Quadro 24.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	Foram incluídas seis publicações, das quais quatro reportaram os resultados do ensaio clínico de fase II L-MIND e duas reportaram comparações indiretas. No EC L-MIND, observou-se que o uso de tafasitamabe + lenalidomida levou a resposta objetiva de mais de 60% dos pacientes, com 74% dos pacientes com controle da doença. Além disso, as medianas de sobrevida livre de progressão (SLP) e o tempo mediano de acompanhamento para sobrevida global (SG) foram de 12,1 meses e 19,6 meses, respectivamente. Tais resultados indicam o benefício clínico de tafasitamabe + lenalidomida. É importante destacar que esse benefício clínico foi mantido ao longo das análises de acompanhamento em longo	Os pareceristas incluíram em sua análise três publicações resultantes do ensaio clínico de fase II L-MIND. Não foram identificados ensaios clínicos de fase II que apresentassem comparadores, e não foram encontradas revisões sistemáticas que avaliassem a combinação de tafasitamabe e lenalidomida, seguida da monoterapia com tafasitamabe em comparação com outras intervenções. O ensaio clínico apresentado apresenta risco crítico de viés para todos os desfechos avaliados. Em relação à taxa de resposta objetiva, Salles et al. (2020) relataram 60% (IC 95%: 48–71), enquanto Duell et al. (2021) e Duell et al. (2024) apresentaram 57,5% (IC 95%: 45,9–68,5). A certeza da evidência para este desfecho é considerada baixa. Para a sobrevida livre de progressão, Duell (2024) e Duell (2021) indicaram uma mediana de 11,6 meses (IC 95%: 5,7–45,7 e 6,3–45,7, respectivamente), e Salles (2020) reportou uma mediana de

<p>prazo até a análise final em cinco anos. Em termos de segurança, tafasitamabe + lenalidomida apresentou perfil de segurança manejável, sendo o principal evento adverso (EA) a neutropenia. Além disso, o perfil de segurança foi mantido ao longo das análises em longo prazo, sem novos achados e observou-se que a fase que utilizou tafasitamabe em monoterapia apresentou uma menor frequência de EAs que a fase em que esse fármaco foi usado em combinação com lenalidomida. Na comparação indireta de Cordoba et al., 2022 (16), tafasitamabe + lenalidomida levou a risco 59% menor de morte após quatro meses de tratamento que polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe na análise ajustada. Apesar de numericamente melhores para tafasitamabe + lenalidomida, não foram observadas diferenças significativas para SLP, taxas de resposta frente a polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe. Quando tafasitamabe + lenalidomida foi comparado a bendamustina + rituximabe, foram observados resultados significativamente superiores à intervenção para os desfechos SLP, duração da resposta e taxa de resposta completa. Para a comparação com gemcitabina + oxaliplatina + rituximabe apenas resultados numericamente favoráveis a tafasitamabe + lenalidomida foram observados na comparação ajustada. Na comparação indireta de Messori et al., 2022 entre</p>	<p>12,1 meses (IC 95%: 5,7–não atingido), também com baixa certeza da evidência. No que diz respeito à sobrevida global, Duell (2024) e Duell (2021) relataram uma mediana de 33,5 meses (IC 95%: 18,3–NR e 18,3–não atingido, respectivamente), enquanto Salles (2020) não atingiu uma mediana (IC 95%: 18,3–não atingido) após um seguimento médio de 19,6 meses, apresentando igualmente baixa certeza da evidência. Quanto à incidência de eventos adversos, Duell (2024) constatou que 91,4% dos pacientes apresentaram algum evento adverso, enquanto Duell (2021) e Salles (2020) relataram que 53,1% e 51% dos pacientes, respectivamente, tiveram pelo menos um evento adverso grave, sendo os mais comuns: pneumonia, febre neutropênica, embolia pulmonar, bronquite, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, todos com baixa certeza da evidência. Por fim, em relação aos eventos adversos de grau maior ou igual a 3, Duell (2024) observou que 64,2% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau <math>\geq 3</math>, também com baixa certeza da evidência. Em relação a evidência indireta apresentada na Revisão sistemática com MAIC apresentou qualidade metodológica criticamente baixa. A taxa de resposta objetiva (TRO), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre TAFA + LEN e os demais tratamentos. Em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), a análise temporal evidenciou que, antes de 4 meses de acompanhamento, TAFA + LEN não apresentou diferença significativa em comparação a POLA+BR (HR 0,39; IC 95%: 0,14 a 1,06; <math>p = 0,065</math>). Na comparação com BR, TAFA + LEN demonstrou benefício estatisticamente significativo na SLP (HR 0,39; IC 95%: 0,29 a 0,53; <math>p &lt; 0,001</math>). Em relação ao R-GEMOX, não houve diferença significativa (HR 0,59; IC 95%: 0,30 a 1,17; <math>p = 0,133</math>).</p>
--	---

	<p>polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe e tafasitamabe + lenalidomida, o risco de óbito foi numericamente superior com o uso do regime contendo polatuzumabe que com tafasitamabe + lenalidomida.</p>	<p>Em relação a SG demonstrou benefício estatisticamente significativo em favor de TAFA + LEN vs POLA+BR (HR 0,41; IC 95%: 0,19 a 0,90; p = 0,026). Na comparação com BR, TAFA + LEN também apresentou benefício significativo (HR 0,39; IC 95%: 0,18 a 0,82; p = 0,014). Por outro lado, a comparação com R-GEMOX não atingiu significância estatística (HR 0,55; IC 95%: 0,28 a 1,06; p = 0,073).</p>
<b>Limitações</b>	<p>O estudo apresentado possui limitações importantes. Para esta revisão sistemática, optou-se por incluir apenas ensaios clínicos (EC), apesar da disponibilidade de dados de mundo real sobre a combinação de tafasitamabe e lenalidomida. Embora o estudo L-MIND tenha um tamanho amostral reduzido e não apresente comparador, fornece dados de eficácia em até cinco anos. O uso de comparações indiretas, como as MAICs, é comum em áreas terapêuticas sem comparações diretas.</p>	<p>A evidência resultante desta análise apresenta algumas limitações relevantes. A principal fonte de dados é um ensaio clínico de fase II, aberto e sem grupo comparador, o que reduz o nível de robustez metodológica. Ademais, a revisão sistemática com MAIC apresentou falhas metodológicas sendo considerada criticamente baixa, além de ausência de um comparador único entre os estudos.</p>
<b>Conclusões</b>	<p>Conclui-se que MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia é uma opção terapêutica eficaz e segura para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo no contexto da ANS, apresentando respostas duradouras.</p>	<p>Há escassez de estudos que confirmem a superioridade da combinação de tafasitamabe com lenalidomida, seguida por monoterapia, em relação a outras alternativas terapêuticas para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo aqueles com LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau que não são elegíveis para transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo.</p>

#### Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões



Nenhum comentário adicional.

## 8.7 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

**Quadro 25.** Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento
<b>Referências</b>	Adequadas	As referências relevantes foram incluídas

<b>Comentários gerais sobre os elementos pós-texto</b>
Nenhum comentário adicional.

**Comparação entre a proposta anterior de atualização do Rol para Tafasitamabe em combinação com Lenalidomida para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo (UAT 137) e a proposta de atualização do Rol atual (UAT 165).**

As evidências clínicas apresentadas em ambas as solicitações foram as mesmas, nenhuma evidência adicional foi incluída na UAT 165. Apenas nas considerações finais foram analisadas limitações e fortalezas do estudo principal L-MIND e das MAICs incluídas na revisão. De toda forma, a comparação das duas propostas em detalhe se encontra a seguir.

<b>EVIDÊNCIAS CLÍNICAS</b>	<b>UAT 137 / UAT 165</b>
Pergunta de pesquisa e PICOS.	Não houve diferenças entre as solicitações.

	Não existe um padrão de cuidados para pacientes com LDGCB, recidivado ou refratário, que não são elegíveis para quimioterapia em altas doses e TCTH, representando uma necessidade médica não atendida.																												
Estratégias de busca (bases pesquisadas, critérios de elegibilidade e métodos de seleção e extração)	Foram exatamente as mesmas, não houve diferenças entre as solicitações.																												
Resultados das buscas (eficácia e segurança)	<p>Não havendo diferenças no item anterior, os quantitativos do processo de identificação e triagem mudaram ligeiramente. Entretanto, o resultado da seleção foi a mesma, 6 publicações incluídas, 4 sobre ensaios clínicos e 2 de comparações indiretas.</p> <p><b>Tabela 10. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.</b></p> <table><tr><th>Autores</th><th>Publicação</th><th>Ano</th><th>Referência</th></tr><tr><td>1. Salles <i>et al.</i></td><td><i>The Lancet Oncology</i></td><td>2020</td><td>(44)</td></tr><tr><td>2. Duell <i>et al.</i></td><td><i>Haematologica</i></td><td>2021</td><td>(53)</td></tr><tr><td>3. Cordoba <i>et al.</i></td><td><i>Advances in Therapy</i></td><td>2022</td><td>(54)</td></tr><tr><td>4. Duell <i>et al.</i></td><td><i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i></td><td>2022</td><td>(55)</td></tr><tr><td>5. Messori <i>et al.</i></td><td><i>European Review for Medical and Pharmacological Sciences</i></td><td>2022</td><td>(56)</td></tr><tr><td>6. Duell <i>et al.</i></td><td><i>Haematologica</i></td><td>2024</td><td>(57)</td></tr></table> <p>Fonte: elaboração própria.</p>	Autores	Publicação	Ano	Referência	1. Salles <i>et al.</i>	<i>The Lancet Oncology</i>	2020	(44)	2. Duell <i>et al.</i>	<i>Haematologica</i>	2021	(53)	3. Cordoba <i>et al.</i>	<i>Advances in Therapy</i>	2022	(54)	4. Duell <i>et al.</i>	<i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i>	2022	(55)	5. Messori <i>et al.</i>	<i>European Review for Medical and Pharmacological Sciences</i>	2022	(56)	6. Duell <i>et al.</i>	<i>Haematologica</i>	2024	(57)
Autores	Publicação	Ano	Referência																										
1. Salles <i>et al.</i>	<i>The Lancet Oncology</i>	2020	(44)																										
2. Duell <i>et al.</i>	<i>Haematologica</i>	2021	(53)																										
3. Cordoba <i>et al.</i>	<i>Advances in Therapy</i>	2022	(54)																										
4. Duell <i>et al.</i>	<i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i>	2022	(55)																										
5. Messori <i>et al.</i>	<i>European Review for Medical and Pharmacological Sciences</i>	2022	(56)																										
6. Duell <i>et al.</i>	<i>Haematologica</i>	2024	(57)																										
Caracterização dos estudos incluídos	<p>A descrição foi exatamente a mesma, não houve diferenças entre as solicitações.</p> <p>Em ambas as solicitações, foi apresentado o tópico ‘outras evidências científicas’, incluindo um estudo observacional retrospectivo (RE-MIND2) e dois resumos de congresso.</p>																												
Análise da qualidade da evidência pelo GRADE	<p>Não houve diferenças entre as solicitações.</p> <p>A qualidade da evidência foi considerada baixa para todos os desfechos.</p>																												
Avaliação do risco de viés do estudo L-MIND	<p>Não houve diferenças entre as solicitações.</p> <p>Foi usada a mesma ferramenta <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i>, e obtido o mesmo resultado, que apontou como principal limitação a perda de seguimento dos pacientes ao longo do estudo, o que pode ter inferido risco de viés de atrito.</p>																												
Considerações finais	Esse é o único item que apresentou diferenças.																												

	Além das considerações finais detalhadas na UAT 137, na UAT 165 foram analisadas limitações e fortalezas do estudo principal L-MIND e das MAICs incluídas na revisão.
--	---

## 9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde (15) para a elaboração de avaliações econômicas e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- ( ) Custos (análise parcial)
- ( X ) Custo-efetividade
- (X ) Custo-utilidade
- ( ) Custo-benefício
- ( ) Custo-minimização

<b>Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente</b>
O proponente apresentou análises de custo-efetividade e custo-utilidade baseada em um modelo de sobrevida particionada sobre o medicamento MINJUVI® (tafasitamabe) em associação com a lenalidomida para o tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante. As características da análise e suas limitações serão apresentadas a seguir.

### 9.1 MÉTODOS

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 25**.

**Quadro 26.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	<p>Cenário base: 3 anos</p> <p>Cenário alternativo: 20 anos, o que pode ser considerado de toda a vida, dada a idade média inicial de 69 anos dos pacientes.</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>O horizonte temporal de três anos adotado no cenário base não é adequado por ser insuficiente para captar os custos e benefícios da tecnologia.</p> <p>No entanto, a empresa apresentou uma análise de cenário com horizonte temporal de 20 anos, o qual se aproxima de um horizonte de tempo de vida, que é o horizonte recomendado para a análise proposta.</p>
<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante.	Alinhado a PICO: Sim
<b>Tecnologia</b>	Tafasitamabe em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com tafasitamabe	Alinhado a PICO: Sim
<b>Comparador</b>	<p><b>Cenário base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pola-BR (Polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe)</li> <li>- R-GemOx (Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina)</li> </ul> <p><b>Cenário alternativo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pola-BR (Polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe)</li> <li>- R-GemOx (Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina)</li> <li>- Axicabtageno ciloleucel</li> </ul>	<p>Alinhado a PICO: Sim</p> <p>Os comparadores POLA-BR e R-GemOx são adequados e possuem cobertura obrigatória na Saúde suplementar. No entanto, o axicabtageno ciloleucel não tem cobertura na saúde suplementar e, por isso, o cenário alternativo foi desconsiderado.</p> <p>Observa-se, no entanto, que existem outras opções terapêuticas de cobertura obrigatória na Saúde Suplementar que são utilizadas com frequência para o tratamento de pacientes com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante. Estas opções incluem a associação de rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP) e rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo (R-ICE), os quais foram considerados pelo proponente em sua submissão de 2024 que pleiteou a incorporação do tafasitamabe+lenalidomida para a mesma indicação.</p>

		<p>O demandante justifica a não inclusão destes comparadores na submissão atual pela indisponibilidade de estudos que tenham comparado os tratamentos. No entanto, o estudo de Cordoba <i>et al.</i> (16) apresenta uma análise indireta destes comparadores com o tafasitamabe+lenalidomida e foi usada pelo proponente em sua submissão de 2024.</p> <p>O demandante também argumenta que os comparadores R-DHAP e R-ICE teriam a mesma eficácia e custo do R-GemOx e por isso assumiram que este último tratamento seria uma aproximação dos comparadores não incluídos. As análises apresentadas em 2024 pelo proponente contradizem este pressuposto.</p>
<b>Taxa de desconto anual</b>	5,0 % para custos e desfechos	Adequado.
<b>Desfechos de saúde</b>	Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	Adequado.
<b>Mensuração da efetividade</b>	Sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG).	Vide comentários sobre a “modelagem”
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)</b>	Os valores de utilidade empregados no modelo foram obtidos a partir do relatório de avaliação do medicamento polatuzumabe da agência <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) - TA649.	Parcialmente adequado. Os valores de utilidade não foram ajustados para a tarifa brasileira.
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<p>Os recursos de saúde considerados se referem aos custos diretos médicos associados à aquisição e administração dos medicamentos, acompanhamento, manejo de eventos adversos e tratamentos subsequentes.</p> <p>Os preços dos medicamentos foram obtidos da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o com o preço</p>	Parcialmente adequado. Os itens de custo utilizados para o acompanhamento dos pacientes, bem como sua frequência de uso, se basearam em um relatório da agência NICE. A conduta adotada em outros países não necessariamente reflete a realidade brasileira.

	<p>fábrica (PF) com 18% de ICMS. O cálculo do custo final dos tratamentos farmacológicos baseou-se nas posologias previstas em bula.</p> <p>Os preços dos recursos necessários para administração dos medicamentos, acompanhamento dos pacientes (consultas e exames) e internação foram obtidos da tabela CBHPM (não foi informado o ano da tabela consultada).</p> <p>Os itens de custo utilizados para o monitoramento dos pacientes, assim como sua frequência de uso, foram obtidos a partir do relatório de avaliação do medicamento polatuzumabe da agência <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) - TA649.</p>	
<b>Unidade monetária</b>	Real (R\$).	Adequado.
<b>Método de modelagem</b>	<p>A análise do demandante empregou um modelo de sobrevida particionado constituído por 3 estados de saúde (sobrevida livre de progressão, progressão e morte) com ciclos de quatro semanas. Neste tipo de modelo, o número pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo é definido pela área sob as curvas de SLP e SG.</p> <p>Para a intervenção (tafasitamabe+ lenalidomida) foram utilizadas as curvas de SLP e SG da análise final do estudo L-MIND (10-12) as quais foram extraídas e</p>	<p>A utilização de modelos de sobrevida particionada é uma abordagem adequada e bastante comum em modelos econômicos de intervenções para o tratamento de câncer.</p> <p>No entanto, é necessário esclarecer a fonte das curvas empregadas no modelo do demandante. Para o tafasitamabe+ lenalidomida as curvas de SLP e SG foram obtidas a partir do estudo L-MIND (10-12). Este foi um ensaio clínico de braço único que avaliou a eficácia do tafasitamabe+ lenalidomida.</p> <p>Já as curvas dos comparadores foram obtidas do estudo RE-MIND2 (17). Neste estudo, os resultados de eficácia do tafasitamabe+ lenalidomida obtidos no estudo L-MIND foram comparados com resultados de eficácia de controles</p>

	<p>extrapoladas por meio de funções paramétricas.</p> <p>Para os comparadores Pola-BR e R-GemOx, as curvas de SLP e SG foram obtidas do estudo RE-MIND2 (17) e extraídas e extrapoladas por meio de funções paramétricas.</p>	<p>históricos, ou seja, controles externos obtidos a partir de dados observacionais. No RE-MIND 2, pacientes do estudo L-MIND foram pareados por escore de propensão com controles externos e foram geradas novas curvas de SLP e SG para cada tratamento. Cabe ressaltar que dos cerca de 70 pacientes do estudo L-MIND, aproximadamente 20 pacientes foram elegíveis às comparações com cada um dos comparadores de acordo com os escores de propensão.</p> <p>A abordagem empregada pelo demandante de utilizar as curvas de SLP e SG do L-MIND para o tafasitamabe+ lenalidomida e as curvas de SLP e SG para Pola-BR e R-GemOx do estudo RE-MIND2 não é adequada. A curva original do L-MIND inclui os pacientes que não foram pareados com os controles externos, de forma que não é possível afirmar que a eficácia comparativa para estes pacientes seria a mesma da observada no RE-MIND2. Os pareceristas concordam que as evidências de eficácia comparativa entre os tratamentos são limitadas. No entanto, deve-se ponderar a alta incerteza dos dados de eficácia comparativa empregados no modelo. Seria útil se o demandante realizasse uma análise de cenário utilizando apenas o estudo RE-MIND2 como fonte das curvas de SLP e SG, incluindo aquelas para tafasitamabe+ lenalidomida.</p>
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>O modelo adota uma premissa de cura em que pacientes que não progridem após 5 anos do início do tratamento, passam a apresentar a mesma taxa de mortalidade a ser equivalente aquela da população geral.</p> <p>Além disso, o monitoramento de pacientes que permanecem em SLP após dois anos passa a ocorrer em menor periodicidade.</p>	<p>Parcialmente adequado. Seria recomendável que o proponente avaliasse o impacto da premissa de cura nos resultados do modelo por meio de uma análise de cenários.</p> <p>A curva de descontinuação do tratamento para Pola-BR e R-GemOx foi estimada a partir da mediana do tempo de tratamento observado em estudos que avaliaram as tecnologias, assumindo-se uma distribuição exponencial. Este é um pressuposto importante, que afeta diretamente os custos dos comparadores.</p> <p>Ao assumir que todos os pacientes que progridem utilizam epcoritamabe por cerca de 17 meses a um custo total de R\$</p>

	<p>Para cada comparador foi considerada uma curva de descontinuação do tratamento.</p> <p>O demandante assumiu que todos os pacientes que progridem são tratados com epcoritamabe, tendo sido aplicado a cada paciente no momento de sua progressão um custo de R\$ 1.875.483,90.</p>	<p>1.875.483,90 por paciente, o proponente incorpora um importante viés na análise que favorece significativamente o tafasitamabe+ lenalidomida. Este custo é majoritariamente responsável pela grande diferença de resultados entre a análise atual e aquela apresentada em 2024.</p>
<b>Métodos analíticos</b>	Mencionados nos tópicos anteriores	Não se aplica.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Modelo desenvolvido em Excel.	<p>A transparência e reprodutibilidade da planilha encontram-se comprometidas. Não foi possível verificar a implementação de alguns dos pressupostos assumidos pelo proponente. A planilha apresenta dados de comparadores que não foram considerados na análise e células com mensagens de erro. Além disso, existem inconsistências entre a descrição do modelo no relatório do demandante e a planilha de Excel. Por exemplo, na planilha foi assumida intensidade relativa de dose, o que não é mencionado no texto do relatório. Em resumo, não foi possível auditar a planilha de Excel e, em alguns casos, verificar como foram realizados certos cálculos apresentados no relatório.</p>

<b>Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente</b>
<p>A principal limitação da análise do proponente diz respeito aos dados de eficácia representados pelas curvas de SLP e SG. Estes são baseados em estudos classificados como de baixo nível de certeza, o que gera incerteza sobre a validade externa dos resultados. Além disso, a utilização de curvas de SLP e SG obtidas de diferentes estudos para a intervenção e comparadores não é metodologicamente adequada e agrega limitações e incertezas adicionais quanto aos resultados da análise.</p> <p>Não menos importante, é o pressuposto adotado sobre o tratamento subsequente dos pacientes que progridem. A análise do proponente considera um custo de cerca de R\$ 1,8 milhões por paciente que progride baseando-se em opinião de especialista, sem apresentar evidências que corroborem este</p>



pressuposto. Como mencionado anteriormente, a inclusão destes custos é em grande parte a responsável pela dominância do tafasitamabe+ lenalidomida observada na análise do proponente.

## 9.2 RESULTADOS

**Quadro 27.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	Os parâmetros clínicos foram apresentados e descritos e se basearam em dois estudos diferentes (L-MIND e RE-MIND2).  Os parâmetros de utilidade foram obtidos a partir da literatura, tendo sido obtidos em população de outro país.  Os itens de custo e frequência de uso utilizados para estimar os custos do acompanhamento dos pacientes foram baseados em dados do Reino Unido.	Vide Quadro 26.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	Os autores apresentaram as estimativas de custo e efetividade de cada comparador bem como os valores incrementais e a razão de custo efetividade incremental.	Adequado.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Inadequado. O Anexo 5 apresenta a lista de parâmetros que foram incluídos na análise de sensibilidade. No entanto, a tabela inclui parâmetros que não foram mencionados no relatório, como desutilidade de tratamentos, hazard ratio de tratamentos, dentre outros. As macros relativas às análises de sensibilidade da planilha eletrônica do modelo apresentam mau funcionamento.
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não aplicável	Não aplicável

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais.

**Quadro 28.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

**Cenário base (horizonte temporal de 3 anos):**

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx
<b>Custo total</b>	R\$ 1.964.175	R\$ 2.468.041	R\$ 1.951.356
<b>AVAQs</b>	1,39	0,72	0,90
<b>AVs</b>	1,95	1,06	1,31
<b>RCUI (R\$ / AVAQ ganho)</b>		<b>Dominante</b>	<b>R\$ 26.330</b>
<b>RCEI (R\$ / AV ganho)</b>		<b>Dominante</b>	<b>R\$ 20.037</b>

AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental; Pola-BR: polatuzumabe + bendamustina + rituximabe; R-GemOx: rituximabe + gencitabina + oxaliplatina.

**Cenário alternativo (horizonte temporal de 20 anos):**

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx
<b>Custo total</b>	R\$ 2.279.377	R\$ 2.471.703	R\$ 1.979.454
<b>AVAQs</b>	3,50	0,81	1,20
<b>AVs</b>	4,88	1,20	1,76
<b>RCUI (R\$ / AVAQ ganho)</b>		<b>Dominante</b>	<b>R\$ 130.423</b>
<b>RCEI (R\$ / AV ganho)</b>		<b>Dominante</b>	<b>R\$ 96.262</b>

AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental; Pola-BR: polatuzumabe + bendamustina + rituximabe; R-GemOx: rituximabe + gencitabina + oxaliplatina.

<b>Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente</b>
É importante salientar que não há limiar de custo-efetividade estabelecido no contexto da saúde suplementar. Além disso, o limiar de custo-efetividade estabelecido para as análises realizadas sob a perspectiva do SUS não sofre atualizações de acordo com o PIB, tendo um valor fixo de R\$ 40 mil ou R\$ 120 mil no caso de doenças graves.

### 9.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

**Quadro 29.** Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	Tafasitamabe + lenalidomida mostrou-se uma alternativa de tratamento dominante em relação ao Pola-BR e axicabtageno ciloleucel, isto é, apresentou menor custo de tratamento com maior efetividade em relação a estes dois comparadores,	O proponente sumariza adequadamente os achados.

	independentemente de horizonte temporal.  A comparação com R-GemOx resultou em uma razão de custo- efetividade incremental de R\$ 26 mil por QALY ganho no cenário base e R\$ 130 mil por QALY ganho no cenário alternativo.	
<b>Limitações</b>	As limitações da análise não foram discutidas pelo proponente.	As limitações da análise não foram discutidas pelo proponente.
<b>Generalização dos achados Implicações para a prática</b>	O proponente não discute aspectos relacionados à generalização dos achados ou implicações para a prática.	A generalização dos achados está sujeita às limitações e incertezas da análise.

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente</b>
Sem comentário adicional

## 9.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

**Quadro 30.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas

<b>Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente</b>
Sem comentário adicional

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

## 9.5 OUTROS

<b>Comparação entre a proposta anterior de atualização do Rol para Tafasitamabe em combinação com Lenalidomida para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH) autólogo (UAT 137) e a proposta de atualização do Rol atual (UAT 165).</b>	
A avaliação econômica apresentada na UAT 137 em 2024 e a atual baseou-se no mesmo modelo econômico de sobrevida particionada, porém obtiveram resultados significativamente diferentes. A seguir serão apresentadas as principais diferenças entre as avaliações econômicas das duas propostas as quase resultaram na diferença observada entre seus resultados	
<b>UAT 137</b>	<b>UAT 165</b>
Dois comparadores a mais, a saber R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina) e R-ICE (rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo).	Não considerou R-DHAP e nem R-ICE como como comparadores.
Horizonte temporal de 20 anos.	Horizonte temporal de 3 anos e um cenário alternativo com horizonte temporal de 20 anos.
As curvas de SLP e SG para tafasitamabe + lenalidomida foram obtidas do estudo L-MIND e os dados de efeito relativo de tratamento <i>versus</i> os comparadores Pola-BR e R-GemOx foram obtidos da análise de comparação indireta de Cordoba et al., 2022.	As curvas de SLP e SG para tafasitamabe + lenalidomida também foram obtidas do estudo L-MIND. Porém, para os comparadores Pola-BR e R-GemOx, as curvas foram obtidas do estudo RE-MIND2. O proponente justifica a mudança da fonte dos dados de SLP e SG dos comparadores pelo fato do estudo de Cordoba <i>et al.</i> , 2022 apresentar limitações já que se trata de uma comparação indireta do tipo MAIC. No entanto o estudo RE-MIND2 também é uma comparação indireta baseada em escore de propensão e controles externos, e apresenta limitações similares aos do estudo de Cordoba et al., 2022. Assim não está claro porque o estudo RE-MIND-2 foi utilizado quando ele foi selecionado pelo proponente apenas como referência adicional na sua revisão de literatura.
Não considerou custos de tratamentos subsequentes após a progressão da doença. De acordo com o proponente, estes custos não foram incluídos devido à grande incerteza em relação aos possíveis tratamentos que seriam utilizados.	Considerou que 100% dos pacientes fariam uso de epcoritamabe como tratamento subsequente a um custo de R\$ 1.875.483,90 por paciente no momento da progressão.

### Resultados da análise no horizonte temporal de 20 anos

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

### Resultados da análise no horizonte temporal de 20 anos

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx
Custo total	R\$ 2.279.377	R\$ 2.471.703	R\$ 1.979.454
AVAQs	3,50	0,81	1,20
AVs	4,88	1,20	1,76
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)		Dominante	R\$ 130.423
RCEI (R\$ / AV ganho)		Dominante	R\$ 96.262

Observa-se que o número QALYs totais para tafasitamabe+lenalidomida apresentou pequeno aumento na análise atual (3,50 vs 3,44) apesar das curvas de SLP e SG terem sido obtidas do mesmo estudo (L-MIND). Porém, mais marcante foi a diferença de QALYs totais para os comparadores. Para Pola-BR o número de QALY ganhos reduziu-se de 1,37 na análise anterior para 0,81 na análise atual e para o R-GemOx essa redução foi de 1,92 para 1,20. Ou seja, o uso das curvas do RE-MIND2 em detrimento dos dados de Cordoba *et al*; 2022, levou a um aumento substancial do QALY incremental entre tafasitamabe+lenalidomida *versus* os comparadores, o que favoreceu a razão de custo efetividade em prol da intervenção.

Observa-se também um aumento substancial dos custos totais para todos os comparadores. Isso se deve à inclusão do custo do tratamento subsequente com epcoritamabe. É importante notar que apesar de ter sido aplicado o mesmo custo de tratamento subsequente para todos os comparadores, como um maior número de pacientes progridem nos braços Pola-BR e R-GemOx (de acordo com os dados de eficácia utilizados no modelo) o custo total relativo aos tratamentos subsequentes é maior para os comparadores.

O impacto do custo do tratamento subsequente nas análises é evidenciada pela análise de sensibilidade determinística em que este parâmetro é o que mais influencia os resultados do modelo, em especial para o comparador R-GemOx.

### Resultados da análise no horizonte temporal de 20 anos

**RCUI:**

R\$ 55.266 (comparador Pola-BR)

### Resultados da análise no horizonte temporal de 20 anos

**RCUI:**

Dominante (comparador Pola-BR)

R\$ 278.539 (comparador R-GemOx) R\$ 355.450 (comparador R-DHAP) R\$ 359.492 (comparador R-ICE)	R\$ 130.423 (comparador R-GemOx)
---	----------------------------------

## 10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário (18) e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 10.1 MÉTODOS

**Quadro 31.** Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
<b>Modelo</b>	Estático	Adequado	Estático
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Tafasitamabe + lenalidomida	Adequado	Tafasitamabe + lenalidomida
<b>Comparador</b>	Pola-BR: polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe R-GemOx: rituximabe,	Inadequado	Inclusão dos comparadores R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina) e R-ICE (rituximabe, ifosfamida, citarabina

	gencitabina, oxaliplatina Axicabtageno Ciloleucel (cenário alternativo)		e etoposídeo) que não haviam sido incluídos na análise do proponente.  O cenário alternativo com Axicabtageno Ciloleucel foi desconsiderado pois este medicamento não tem cobertura pelo Rol da ANS.
<b>Cenários</b>	<b>Cenário de referência:</b> sem tafasitamabe + lenalidomida  <b>Cenário projetado:</b> Com tafasitamabe + lenalidomida  <b>Cenário alternativo:</b> Inclusão do Axicabtageno ciloleucel	Adequado	Idem.
<b>Participação no mercado</b>	<b>Caso base:</b> <i>Cenário de referência:</i> Tafasitamabe + lenalidomida: (0,0% em todos os anos) Pola-BR: (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) R-GemOx: (93%, 88%, 83%, 79%, 75%) <i>Cenário projetado:</i> Tafasitamabe + lenalidomida: (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) Pola-BR: (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) R-GemOx: (86%, 76%, 66%, 58%, 50%)  <b>Cenário alternativo com Axicabtageno ciloleucel</b> <i>Cenário de referência:</i> Tafasitamabe + lenalidomida: (0,0% em todos os anos) Pola-BR: (7%, 12%, 17%,	Adequado	Devido à inclusão dos comparadores R-DHAP e R-ICE foi mantido o market share proposto na submissão anterior (UAT 137):  <i>Cenário de referência:</i> Tafasitamabe + lenalidomida: (0,0% em todos os anos) Pola-BR: (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) R-Gemox: (14%, 13,2%, 12,5%, 11,9%, 11,3%) R-DHAP: (32,5%, 30,8%, 29,0%, 27,6%, 26,2%) R-ICE: (46,5%, 44%, 41,5%, 39,5%, 37,5%)  <i>Cenário projetado:</i> Tafasitamabe + lenalidomida: (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) Pola-BR: (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) 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%, 38%, 33%, 29%, 25%)



	21% e 25%) R-GemOx: (90%, 85%, 79%, 75%, 70%) Axicabtageno (3%, 3%, 4%, 4%, 5%) <i>Cenário projetado:</i> Tafasitamabe + lenalidomida: (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) Pola-BR: (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) R-GemOx: (83,5%, 73,5%, 62,5%, 54,5%, 45,5%) Axicabtageno (2,5%, 2,5%, 3,5%, 3,5%, 4,5%)		
<i>População</i>			
<b>População</b>	Pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante.	Adequado	Idem
<b>Cálculo da população elegível</b>	Estimada pelo método epidemiológico utilizando os seguintes parâmetros: Incidência de LDGCB: estimada pelo demandante a partir do número de casos da doença nos Estados Unidos. Percentual de pacientes refratários ou recidivados: 30%. Percentual de pacientes não elegíveis a transplante: 50%. Percentual de pacientes com acesso a plano de saúde: 24,5%.	Adequado	A população elegível foi calculada na planilha padrão da ANS utilizando os mesmos parâmetros empregados pelo demandante, exceto o percentual de pacientes com acesso a plano de saúde.
<b>Subgrupos</b>	Não considerado	Adequado	Não considerado

Custos			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	O proponente informa que foram considerados custos relacionados aos medicamentos e sua administração, e do acompanhamento dos pacientes da forma como foi descrito na análise econômica.	Adequado	<p>Os pareceristas recalcularam o custo por dose dos medicamentos, considerando a média do preço por mg dos medicamentos de acordo com o preço CMED PF 18% da lista de 09/05/2025, a posologia recomendada em bula e que os pacientes têm um peso médio de 73 kg e uma superfície corporal de 1,8 m<sup>2</sup>.</p> <p>O custo médio do tratamento por paciente considerou a mediana do tempo de tratamento de acordo com o estudo L-MIND:</p> <p>6,4 meses para terapia combinada (tafasitamabe+lenalidomida) e 4,1 meses para monoterapia com tafasitamabe.</p>
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	O proponente informa que foram considerados custos relacionados aos medicamentos, administração e acompanhamento dos pacientes da forma como foi descrito na análise econômica.		<p>Os pareceristas recalcularam o custo por dose dos medicamentos, considerando a média do preço por mg dos medicamentos de acordo com o preço CMED PF 18% da lista de 09/05/2025. a posologia recomendada em bula e que os pacientes têm um peso médio de 73 kg e uma superfície corporal de 1,8 m<sup>2</sup>.</p> <p>O custo médio do tratamento por paciente considerou a mediana do tempo de tratamento para cada alternativa. Foram empregados os valores informados pelo demandante em seu relatório:</p> <p>Pola_BR: 4 ciclos</p> <p>R-GemOx: 7,5 ciclos</p> <p>Para os comparadores R-DHAP e R-ICE foi considerada uma duração de 3 ciclos de acordo com o relatório da submissão anterior (UAT 137).</p>

<b>Custos associados</b>	Custos relacionados aos tratamentos subsequentes e manejo da doença	Inadequado	<p>Os pareceristas não incluíram custos associados cuja estimativa dependesse do tempo até progressão da doença, o que inclui custos associados ao manejo da doença e custos de tratamentos subsequentes.</p> <p>Esta decisão se baseou no fato de que as evidências de eficácia comparativa entre os comparadores foram consideradas de baixa certeza. Existe incerteza também quanto aos tipos de tratamentos subsequentes e não há evidências robustas quanto ao tempo médio de cada tratamento subsequente.</p> <p>Por isso, os pareceristas concluíram que a inclusão destes custos poderia enviesar a análise, além de trazer grande incerteza aos resultados.</p> <p>De acordo com Mauskopf e colaboradores (20), custos associados à utilização de recursos que dependem da eficácia comparativa entre as intervenções podem ser incluídos na análise de impacto orçamentário, desde que sejam corroborados por evidência robusta, o que não é o caso da presente análise.</p>
<b>Custos não incluídos</b>	Não há descrição de custos não incluídos no relatório apresentado pelo PROPONENTE	Adequado	<p>Os pareceristas não incluíram custos associados a parâmetros clínicos na análise, exceto o tempo médio de tratamento devido à baixa certeza da evidência sobre a eficácia comparativa das intervenções.</p> <p>Também não foi incluído o custo da infusão intravenosa, tendo em vista que seu valor não impacta de forma significativa o custo global do tratamento e porque as infusões dos medicamentos ocorrem em dias diversos, e as vezes em conjunto, de forma que estes</p>

			custos são incertos.
<b>Ajustes</b>	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

<b>Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais.

**Quadro 32.** Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

<b>Proponente</b>		<b>Pareceristas</b>	
<b>Ano</b>	<b>População</b>	<b>Ano</b>	<b>População</b>
Ano 1	731	2026	717
Ano 2	745	2027	720
Ano 3	758	2028	722
Ano 4	771	2029	724
Ano 5	784	2030	726
Total	3.789	Total	3.609
Média anual	758	Média anual	722

<b>Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais

**Quadro 33.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual (análise principal)</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Tafasitamabe + lenalidomida	0%	0%	0%	0%	0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	93,0%	88%	83%	79%	75%
<b>Cenário B – projetado (análise principal)</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
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	86%	76%	66%	58%	50%

**Quadro 34.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo e PARECERISTA.

<b>Cenário A – atual (análise principal)</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Tafasitamabe + lenalidomida	0%	0%	0%	0%	0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	14%	13,2%	12,5%	11,9%	11,3%
R-DHAP	32,5%	30,8%	29,0%	27,6%	26,2%
R-ICE	46,5%	44%	41,5%	39,5%	37,5%
<b>Cenário B – projetado (análise principal)</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
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%	38%	33%	29%	25%
-------	-----	-----	-----	-----	-----

**Quadro 35.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		Pareceristas	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	51	Ano 1	50
Ano 2	89	Ano 2	86
Ano 3	129	Ano 3	123
Ano 4	162	Ano 4	152
Ano 5	196	Ano 5	182
Total	627	Total	593
Média anual	125	Média anual	119

<b>Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente</b>
Os pareceristas utilizaram as mesmas participações de mercado do proponente

## 10.2 RESULTADOS

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( X ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

### Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

Uma nova análise de impacto orçamentário foi elaborada utilizando-se a planilha padrão da ANS. Os custos das intervenções foram recalculados e ajustados quando necessário. Esta nova análise não incluiu parâmetros clínicos, exceto o tempo de tratamento e os custos associados aos tratamentos (monitoramento durante o tratamento e manejo de eventos adversos). Não foram incluídos custos relacionados a tratamentos subsequentes bem como ao manejo da doença, pois estes custos dependem de parâmetros de eficácia para sua estimação, os quais apresentam limitações como discutido anteriormente neste relatório. Além disso, não foram apresentadas evidências robustas sobre os tratamentos subsequentes (tipos de tratamento e duração), e os parâmetros empregados pelo demandante foram baseados em opinião de especialistas. Os pareceristas concluíram por não os incluir dada à sua incerteza.

**Quadro 36.** Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
<b>Impacto por cenário</b>	<b>Caso Base</b> Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 7.508.615.902 Projetado: R\$ 7.505.378.208  <b>Cenário alternativo com axicabtageno</b> Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 7.576.884.869 Projetado: R\$ 7.593.861.131	O PROPONENTE apresentou o impacto por cenário anual e acumulado durante o horizonte temporal.	<b>Caso Base</b> Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 489.324.485,17 Projetado: R\$ 968.599.639,55
<b>Impacto incremental</b>	<b>Caso Base</b> Acumulado em 5 anos R\$ 25.350.761  <b>Cenário alternativo com axicabtageno</b> Acumulado em 5 anos	O PROPONENTE apresentou o cenário acumulado incremental por ano e acumulado durante o horizonte temporal.	<b>Caso Base</b> Acumulado em 5 anos R\$ 479.275.154,37

	R\$ 16.976.262		
<b>Caracterização da incerteza</b>	O demandante realizou análise de sensibilidade em que o tafasitamabe + lenalidomida substituiu totalmente o Pola-BR no cenário projetado. Nesta análise o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi negativo, ou seja, levou a uma economia de R\$ 325.395.166		A mesma análise foi realizada pelos pareceristas e resultou em um impacto orçamentário incremental total em cinco anos de R\$ 793.358.110,78

**Quadro 37.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

<b>Proponente</b>
Os parâmetros de custo e fontes de dados foram os mesmos empregados no modelo econômico do proponente e são apresentados no dossiê do proponente.
<b>Parecerista</b>
As estimativas de custo e fontes foram apresentadas na planilha da análise de impacto orçamentário padrão da ANS, na aba “Planilha auxiliar custos”.

<b>Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados</b>
A diferença entre os resultados da análise de sensibilidade realizada pelo proponente e pelos pareceristas se deve, majoritariamente, à inclusão de parâmetros de eficácia na análise, em especial, dos custos dos tratamentos subsequentes. Em contraste à análise do proponente (que resultou em economia), a análise dos pareceristas (que não inclui os custos de tratamentos subsequentes) resultou em um aumento do impacto orçamentário quando o tafasitamabe+lenalidomida substituiu totalmente o Pola-BR no cenário projetado. Isso demonstra que os resultados das análises do proponente são significativamente dependentes dos custos dos tratamentos subsequentes, e



dependerá fortemente da validade externa dos pressupostos que foram assumidos por ele quanto ao tipo de tratamento subsequente e à sua duração.

**Quadro 38.** Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE				
Período	Cenário de Referência (análise principal)	Cenário projetado (análise principal)	Cenário de Referência (análise alternativa)	Cenário projetado (análise alternativa)
2026	R\$ 1.174.020.798	R\$ 1.165.377.714	R\$ 1.190.898.998	R\$ 1.189.990.883
2027	R\$ 1.462.381.026	R\$ 1.454.586.709	R\$ 1.472.167.102	R\$ 1.471.498.602
2028	R\$ 1.570.633.406	R\$ 1.565.007.080	R\$ 1.584.546.747	R\$ 1.584.947.065
2029	R\$ 1.627.405.057	R\$ 1.627.212.763	R\$ 1.638.526.589	R\$ 1.642.528.666
2030	R\$ 1.674.175.615	R\$ 1.693.193.942	R\$ 1.690.745.433	R\$ 1.704.895.915
Total	R\$ 7.508.615.902	R\$ 7.505.378.208	R\$ 7.576.884.869	R\$ 7.593.861.131
PARECERISTAS				
Período	Cenário de Referência	Cenário projetado	-	-
2026	R\$ 78.381.341,98	R\$ 118.932.365,82	-	-
2027	R\$ 88.644.877,74	R\$ 158.484.297,71	-	-
2028	R\$ 99.046.871,37	R\$ 198.256.093,43	-	-
2029	R\$ 107.420.788,71	R\$ 230.348.349,58	-	-
2030	R\$ 115.830.605,37	R\$ 262.578.533,02	-	-
Total	R\$ 489.324.485,17	R\$ 968.599.639,55	-	-

Comentários sobre o impacto orçamentário total
Sem comentários adicionais.

**Quadro 39.** Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE		
Período	Cenário 1 – Referência (análise principal)	Cenário 2 – Referência (análise alternativa)
2024	R\$ 1.904.919	-R\$ 908.115
2025	R\$ 962.512	-R\$ 668.500
2026	R\$ 1.747.533	R\$ 400.318
2027	R\$ 5.293.122	R\$ 4.002.077
2028	R\$ 15.442.675	R\$ 14.150.482
<b>Total</b>	R\$ 25.350.761	R\$ 16.976.262
<b>Médio</b>	R\$ 5.070.152	R\$ 3.395.252
PARECERISTAS		
Período	Cenário 1 – Referência	-
2025	R\$ 40.551.023,83	-
2026	R\$ 69.839.419,97	-
2027	R\$ 99.209.222,05	-
2028	R\$ 122.927.560,87	-
2029	R\$ 146.747.927,65	-
<b>Total</b>	R\$ 479.275.154,37	-
<b>Médio</b>	R\$ 95.855.030,87	-

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
Sem comentários adicionais

### 10.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

**Quadro 40.** Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	A análise do proponente mostrou um impacto orçamentário incremental em cinco anos positivo em todos os cenários analisados.	Análise sujeita a incertezas devido às limitações anteriormente discutidas.
<b>Limitações</b>	Não apresentado	Análise do proponente é sujeita às incertezas dos parâmetros clínicos empregados, os quais foram obtidos a partir de evidências consideradas de risco de viés crítico. Corroboram para esta incerteza, os pressupostos assumidos sobre os tratamentos subsequentes dos pacientes após a progressão.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	Não descrito pelo proponente	A generalização dos achados está sujeita às limitações e incertezas da análise.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais.

## 10.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

**Quadro 41.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

**Comparação entre a proposta anterior de atualização do Rol para Tafasitamabe em combinação com Lenalidomida para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH) autólogo (UAT 137) e a proposta de atualização do Rol atual (UAT 165).**

Na análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente na UAT 137, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos foi estimado em R\$ 323.595.779. Na ocasião, o proponente apresentou um recurso à decisão inicial da ANS em que apresentou uma nova análise de impacto orçamentário em que o impacto orçamentário incremental em cinco anos passou a ser expressivamente menor, sendo igual a R\$ 27.686.774. Na proposta atual, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos foi estimado em R\$ 25.350.761. A redução do impacto orçamentário incremental observada nas análises apresentadas pelo proponente se devem majoritariamente à inclusão dos custos dos tratamentos subsequentes nas análises.

A análise atual dos pareceristas não incluiu custos de tratamentos subsequentes dada a incerteza quanto a esses custos. Primeiramente, seu cálculo depende dos dados de eficácia comparativa entre tafasitamabe+lenalidomida e os demais comparadores, cuja certeza da evidência foi considerada muito baixa. Além disso, o pressuposto sobre o tipo de tratamento subsequente utilizado pelos pacientes não foi corroborado por evidências robustas. Por isso, incluir estes custos insere um importante viés na análise e torna os resultados incertos. A inclusão dos custos de tratamentos subsequentes favorece a tecnologia e não é possível assegurar que de fato se concretizariam da forma como foram propostos.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 11.1 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

**Quadro 42.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
<b>CADTH, Canadá</b> <a href="http://www.cadthca/">http://www.cadthca/</a>	<p>Não incorporado</p> <p>Avaliado em 2022</p> <p>Tafasitamabe 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.</p> <p>Incertezas sobre as evidências clínicas.</p>	<p>Não recomendado</p> <p>Avaliado em 2022</p> <p>Tafasitamabe 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.</p> <p>Evidências clínicas insuficientes para mostrar que os desfechos são mais favoráveis que os tratamentos já disponíveis.</p> <p>[acesso em 06/05/2025]</p>
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	<p>Não pesquisada pelo proponente.</p>	<p>Não foi encontrada avaliação da tecnologia pela CONITEC até o momento</p> <p>[acesso em 06/05/2025]</p>
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	<p>Não incorporado</p> <p>Avaliado em 2023</p> <p>Tafasitamabe para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário que não podem receber TCTH.</p> <p>Incertezas sobre as evidências clínicas (falta de robustez, tamanho amostral reduzido) e sobre a avaliação econômica.</p>	<p>Não recomendado</p> <p>Avaliado em 2023</p> <p>Tafasitamabe para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário que não podem receber TCTH.</p> <p>Todas as estimativas de custo-efetividade para tafasitamabe mais lenalidomida estão acima da faixa que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS para tratamentos de fim de vida.</p>

		<p>Portanto, não pode ser recomendado para uso rotineiro no NHS.</p> <p>[acesso em 06/05/2025]</p>
<p><b>PBS, Austrália</b>  <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a></p>	<p>Não pesquisada pelo proponente.</p>	<p>Não foi encontrada avaliação da tecnologia pela PBS até o momento.</p> <p>A agência reguladora australiana aprovou em 2023 um registro provisório do Minjuvi, indicado em combinação com lenalidomida seguida de monoterapia com Minjuvi para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (TCTH).</p> <p>Essa indicação foi aprovada, com base na taxa de resposta objetiva e na duração da resposta em um único estudo de braço único. A aprovação contínua para esta indicação depende da verificação e descrição do benefício clínico em um ensaio confirmatório.</p> <p>[acesso em 06/05/2025]</p>
<p><b>SMC, Escócia</b>  <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a></p>	<p>Não incorporado</p> <p>Avaliado em 2023</p> <p>tafasitamabe em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com tafasitamabe, para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, que não são elegíveis para TCTH.</p> <p>Incertezas na análise econômica associadas a limitações sobre as evidências clínicas (falta de robustez, tamanho amostral reduzido)</p>	<p>Não recomendado</p> <p>Avaliado em 2023</p> <p>Em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com tafasitamabe, para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, que não são elegíveis para TCTH.</p> <p>Limitações nas avaliações clínicas como falta de comparador. Incerteza da relação custo efetividade.</p> <p>[acesso em 06/05/2025]</p>
<p><b>HAS, França</b></p>	<p>Não pesquisada pelo proponente.</p>	<p>Em 2023, renovação da autorização de acesso precoce para MINJUUVI na indicação "em combinação com</p>

<a href="https://www.has-sante.fr/">https://www.has-sante.fr/</a>		<p>lenalidomida, seguida de MINJUVI como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na 2ª linha de tratamento não elegível para ACSH,</li> <li>• na 3ª linha e acima, apenas em pacientes inelegíveis para medicamentos à base de CAR-T".</li> </ul> <p>[acesso em 06/05/2025]</p>
<p><b>Itália (2022)</b></p> <p><b>Canadá – Québec (2022)</b></p> <p><b>Grécia (2023)</b></p> <p><b>Espanha (2024)</b></p>	<p><b>Incorporado</b></p> <p>Tafasitamabe em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com tafasitamabe, para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário que não são elegíveis para TCTH.</p> <p>As justificativas da incorporação não foram apresentadas pelo proponente.</p>	<p>Conferidas as agências apresentadas pelo proponente com a recomendação favorável à inclusão do Tafasitamabe em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com tafasitamabe, para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário que não são elegíveis para TCTH.</p> <p><b>Itália:</b> Recomendado com condições e métodos de uso. Foi estabelecido um registro dedicado ao monitoramento do uso do medicamento «Minjuvi», à base de tafasitamabe. Para fins de prescrição e dispensação do medicamento, os médicos e farmacêuticos pertencentes aos centros de usuários especificamente identificados pelas regiões devem preencher o formulário informatizado de coleta de dados disponível no acesso através do site institucional da AIFA, no endereço <a href="https://servizionline.aifa.gov.it">https://servizionline.aifa.gov.it</a> Os médicos e farmacêuticos autorizados a acessar o registro de monitoramento da AIFA devem prescrever e dispensar o medicamento de acordo com os critérios de elegibilidade e adequação relatados na documentação disponível no portal institucional da AIFA.</p> <p><b>Canadá-Quebec:</b> Recomendação de reembolso de Minjuvi™ com a condição de que seu uso seja</p>

		<p>regulamentado e que o fabricante contribua para reduzir o ônus econômico do sistema de saúde.</p> <p><b>Grécia:</b> Inclusão na Lista de Medicamentos Co-participados. Ato regulatório da Diretoria de Farmácia do Ministério da Saúde e Segurança Nacional.</p> <p><b>Espanha:</b> Autorizado pelo Ministerio de Sanidad para ser financiado sem aporte do usuário.</p> <p>[acesso em 07/05/2025]</p>
--	--	---

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé)

## 11.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

## 11.3. CONCLUSÕES

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tafasitamabe em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia para tratamento de pacientes adultos com LDGCB (linfoma difuso de grandes células B) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo é baseada em um único ensaio clínico de fase II, aberto e de braço único, que apresentou risco crítico de viés com certeza da evidência baixa para todos os desfechos clinicamente relevantes (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves, taxa de resposta, qualquer evento adverso e qualidade de vida); e em uma revisão sistemática com MAIC que apresentou falhas metodológicas, sendo avaliada pelo AMSTAR-II como criticamente baixa.

Em relação à TRO, Salles et al. (2020) relataram 60% (IC 95%: 48–71), enquanto Duell et al. (2021) e Duell et al. (2024) apresentaram 57,5% (IC 95%: 45,9–68,5). A certeza da evidência para este desfecho é considerada baixa. Para a SLP, Duell (2024) e Duell (2021) indicaram uma mediana de 11,6 meses (IC



95%: 5,7-45,7 e 6,3-45,7, respectivamente), e Salles (2020) reportou uma mediana de 12,1 meses (IC 95%: 5,7–não atingido), também com baixa certeza da evidência. No que diz respeito à SG, Duell (2024) e Duell (2021) relataram uma mediana de 33,5 meses (IC 95%: 18,3-NR e 18,3–não atingido, respectivamente), enquanto Salles (2020) não atingiu uma mediana (IC 95%: 18,3–não atingido) após um seguimento médio de 19,6 meses, apresentando igualmente baixa certeza da evidência. Quanto à incidência de eventos adversos, Duell (2024) constatou que 91,4% dos pacientes apresentaram algum evento adverso, enquanto Duell (2021) e Salles (2020) relataram que 53,1% e 51% dos pacientes, respectivamente, tiveram pelo menos um evento adverso grave, todos com baixa certeza da evidência. Por fim, em relação aos eventos adversos de grau maior ou igual a 3, Duell (2024) observou que 64,2% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau  $\geq 3$ , também com baixa certeza da evidência.

Em relação aos resultados da MAIC, a SLP, na análise temporal, evidenciou que antes de 4 meses de acompanhamento, TAFA + LEN não apresentou diferença significativa em comparação a POLA+BR (HR 0,39; IC 95%: 0,14 a 1,06;  $p = 0,065$ ). Na comparação com BR, TAFA + LEN demonstrou benefício estatisticamente significativo na SLP (HR 0,39; IC 95%: 0,29 a 0,53;  $p < 0,001$ ). Em relação ao R-GEMOX, não houve diferença significativa (HR 0,59; IC 95%: 0,30 a 1,17;  $p = 0,133$ ). Em relação a SG demonstrou benefício estatisticamente significativo em favor de TAFA + LEN vs POLA+BR (HR 0,41; IC 95%: 0,19 a 0,90;  $p = 0,026$ ). Na comparação com BR, TAFA + LEN também apresentou benefício significativo (HR 0,39; IC 95%: 0,18 a 0,82;  $p = 0,014$ ). Por outro lado, a comparação com R-GEMOX não atingiu significância estatística (HR 0,55; IC 95%: 0,28 a 1,06;  $p = 0,073$ ).

O estudo de custo-efetividade mostrou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 26.330/QALY no cenário base (horizonte temporal de 3 anos) e R\$ 130.423 no cenário alternativo com horizonte temporal de 20 anos, com o tafasitamabe comparado ao R-GemOx (Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina), mas ele se mostrou dominante quando comparado ao Pola-BR (Polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe), em ambos os cenários, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Entretanto, diante da grande incerteza dos parâmetros de eficácia comparativa empregados no modelo devido às limitações do estudo mencionadas anteriormente, os resultados do modelo econômico devem ser considerados com cautela.

O impacto orçamentário incremental total no cenário projetado considerando a disponibilização do tafasitamabe em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia em um horizonte temporal de cinco anos foi de R\$ 479.275.154,37 em comparação com o cenário atual, com uma média anual de R\$ 95.855.030,87 para uma população elegível de 722 pessoas, em média, ao ano.

### 13. REFERÊNCIAS

1. NG, A. K. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Seminars in Radiation Oncology*, v. 17, n. 3, p. 169–175, 26 jun. 2007.
2. LI, S.; YOUNG, K. H.; MEDEIROS, L. J. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, v. 50, n. 1, p. 74–87, jan. 2018.
3. Padala SA, Kallam A. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *StatPearls*. 2024.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, FR: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. 2022. Rio de Janeiro; 2022. 160 p.
6. BUENO, M. et al. Brazilian Reality of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (BRA - DLBCL): A Multicenter Retrospective Study. *Blood*, v. 144, n. Supplement 1, p. 7725–7725, 5 nov. 2024.
7. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria No 956, de 26 de setembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. DOU. 2014;151(187 seção 1):59.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas. Version 2.2025 — \_February 10, 2025. 2025;341.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas. Version 2.2025 — \_February 10, 2025. 2025;341.
10. Duell, J., Abrisqueta, P., Andre, M., Gaidano, G., Gonzales-Barca, E., Jurczak, W., ... & Salles, G. (2023). Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica*, 109(2), 553.
11. Duell, J., Maddocks, KJ, González-Barca, E., Jurczak, W., Liberati, AM, De Vos, S., ... e Salles, G. (2021). Resultados de longo prazo do estudo L-MIND de fase II com tafasitamabe (MOR208) mais lenalidomida em pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário. *hematologica* , 106 (9), 2417.
12. Salles, G., Duell, J., Barca, E. G., Tournilhac, O., Jurczak, W., Liberati, A. M., ... & Maddocks, K. (2020). Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma

- (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 21(7), 978-988.
13. Cordoba, R., Prawitz, T., Westley, T., Sharma, A., Ambarkhane, S., Kapetanakis, V., & Sabatelli, L. (2022). Tafasitamab plus lenalidomide versus 3 rituximab-based treatments for non-transplant eligible relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matching-adjusted indirect comparison. *Advances in Therapy*, 39(6), 2668-2687.
  14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
  15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
  16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
  17. Cordoba R, Prawitz T, Westley T, Sharma A, Ambarkhane S, Kapetanakis V, et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. 2022;39(6):2668–87.
  18. Nowakowski GS, Yoon DH, Peters A, Mondello P, Joffe E, Fleury I, et al. Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: RE-MIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study. *Clinical Cancer Research*. 2022 Sep 15;28(18):4003–17.
  19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto

orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.

20. Mauskopf, J., Earnshaw, S. R., Brogan, A., Wolowacz, S., & Brodtkorb, T. (2017). Budget-Impact Analysis of Health Care Interventions: A practical guide. Springer International Publishing AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50482-7>

## **ANEXOS EXTERNOS**

**Anexo.** UAT 165 - *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº

Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.			X		
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.			X		
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.			X		
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.			X		
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				X	

Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			X		
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.			X		
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		X			



Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				

*Fontes:*

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
10	PARCIAL	Não foi realizado e nem discutida a necessidade de ajuste da <i>utility</i> para o cenário brasileiro.
11	PARCIAL	Foram usados itens de custo e frequência de uso provenientes de outro cenário e outra tecnologia.
12	PARCIAL	Foram usados itens de custo e frequência de uso provenientes de outro cenário e outra tecnologia.
13	PARCIAL	Foram usados itens de custo e frequência de uso provenientes de outro cenário e outra tecnologia.
16	PARCIAL	Foram utilizados parâmetros de efetividade provenientes de dois estudos diferentes para a intervenção e de seus comparadores, quando existem dados de um mesmo estudo. Não foram apresentadas justificativas e nem foi explorado o impacto desta decisão.
21	PARCIAL	Não foram apresentadas curvas de aceitabilidade.
22	PARCIAL	Não foram apresentadas explicitamente as limitações da avaliação econômica realizada.

**Anexo.** UAT 165 - *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				9
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				13
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				11
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	x				11
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				11
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				12
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				15

Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				15
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				15
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	x				15
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				13
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				18
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				18
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				18
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				18
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	

[illegible]

Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				X	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				29
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.		X			

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
22	Parcial	Conclusão não discute limitações da análise ou generalização de dados.
26	Não	A planilha do proponente não é reproduzível.