Relatório Preliminar da COSAÚDE – Tafasitamabe pata tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo (UAT 165)

No dia 27 de maio de 2025, na 40ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Tafasitamabe pata tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo.*

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

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente UNITED MEDICAL LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) e Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

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

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

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

- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) não recomenda a incorporação do tafasitamabe para linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário em pacientes não elegíveis ao TCTH autólogo. A tecnologia já foi submetida anteriormente e recebeu recomendação final de não incorporação devido às incertezas das evidências clínicas e o incremento financeiro ao sistema. Os dados clínicos apresentados na submissão anterior não foram alterados. A evidência clínica principal, estudo L-MIND, apresenta limitações importantes por se tratar de um ensaio clínico fase II, aberto, sem grupo comparador e com alto risco de viés. Os resultados apresentados nesse estudo são incertos e impedem uma análise mais robustas, dadas as barreiras metodológicas apresentadas. Os dados de eficácia do tafasitamabe são de

qualidade metodológica muito baixa, havendo incertezas quanto ao benefício do tafasitamabe para os desfechos apresentados. A principal limitação do panorama de evidências apresentado é a ausência de comparação direta entre as demais alternativas disponíveis na Saúde Suplementar. Importante ressaltar que 63% dos pacientes do estudo registram pelo menos um evento adverso de grau 3. Na submissão atual, foram alterados os dados utilizados pelo proponente para as curvas de sobrevida dos comparadores. A análise de impacto orçamentário apresentada possui premissas frágeis e calculou um impacto incremental em cinco anos de R$ 25 milhões, sendo um resultado subestimado. Na reanálise do impacto orçamentário, o incremental em cinco anos calculado pelo parecerista da ANS foi de R$ 479 milhões em cinco anos, substancial ao sistema. Por fim, as principais agências de ATS internacionais, NICE e CADTH, não recomendaram a incorporação da tecnologia. Reiteramos a necessidade de avaliação também dos medicamentos infusionais e a observação das condições de registro da tecnologia.

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 165.
- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL) recomenda preliminarmente pela não incorporação de tafasitamabe + lenalidomida nesse nicho de tratamento do LDGCB, dadas as incertezas substanciais advindas do único estudo de fase II, braço unico e pequena amostra. Aguardamos os resultados da fase 3 que confirmando benefícios e segurança ensejará reavaliação por parte do COSAUDE.
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) mais uma vez discorda da incorporação do tafasitamabe no tratamento de pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário. Não há estudos head-to-head e a eficácia do medicamento é incerta. A tecnologia já foi analisada no âmbito desse comitê em 2024, não havendo evidências científicas novas ou diferenças e vantagens válidas do ponto de vista econômico. Ademais, o MHT da patologia mostra diversas tecnologias que chegarão ao mercado num futuro próximo. Ressaltamos que a aprovação na ANVISA foi feita por meio de um termo de compromisso, o que significa que o medicamento pode até ser retirado do mercado em 2026.
- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) não recomenda a incorporação de tafasitamabe em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia, para pacientes com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao TCTH autólogo. A decisão baseia-se em limitações substanciais na evidência clínica disponível, composta exclusivamente por um único estudo de fase II (L-MIND), de braço único, sem comparadores diretos e com risco crítico de viés, o que resulta em baixa certeza sobre os principais desfechos clínicos. As comparações indiretas disponíveis apresentam limitações metodológicas importantes, e os resultados econômicos, embora sugerindo custo-efetividade frente a alguns comparadores, estão ancorados em premissas com elevado grau

de incerteza. O impacto orçamentário projetado é significativo. Diante desse conjunto de evidências, considera-se que ainda não estão reunidas condições suficientes para recomendar a inclusão da tecnologia no Rol da ANS.

- Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome (MDS) e Retina Brasil são favoráveis à incorporação.
- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - A tecnologia mostrou boa eficácia (TRO 57,8%, SG 23,5 meses) e segurança, apesar da limitação por ser estudo de braço único. O custo por QALY ganho foi de R$ 560.078,40, com impacto orçamentário total de R$ 50,15 milhões para 36 pacientes ao longo de cinco anos. Diante da necessidade clínica não atendida e do perfil de doença ultra-rara, recomenda-se a incorporação.
- O Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ) endossa a posição da AMB e da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular ABHH e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 165.
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) não recomenda a incorporação - acompanhamos a Fenasaúde e Unimed Brasil.
- A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia – ABRALE é favorável à incorporação da UAT 165 - Tafasitamabe + Lenalidomida para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao transplante de células-tronco autólogo, tendo em vista a necessidade médica não atendida para esse grupo populacional e a posição da sociedade médica.
- A Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) discorda da incorporação do Tafasitamabe seguindo ainda pelas incertezas dos estudos.
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) apoia a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular ABHH e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 165.
- A Associação Brasileira da Indústria de Tecnologia para Saúde (ABIMED) entende como pertinente a incorporação da tecnologia UAT 165, em consonância com o racional exposto pela CNI.

ANEXOS:

Apresentações

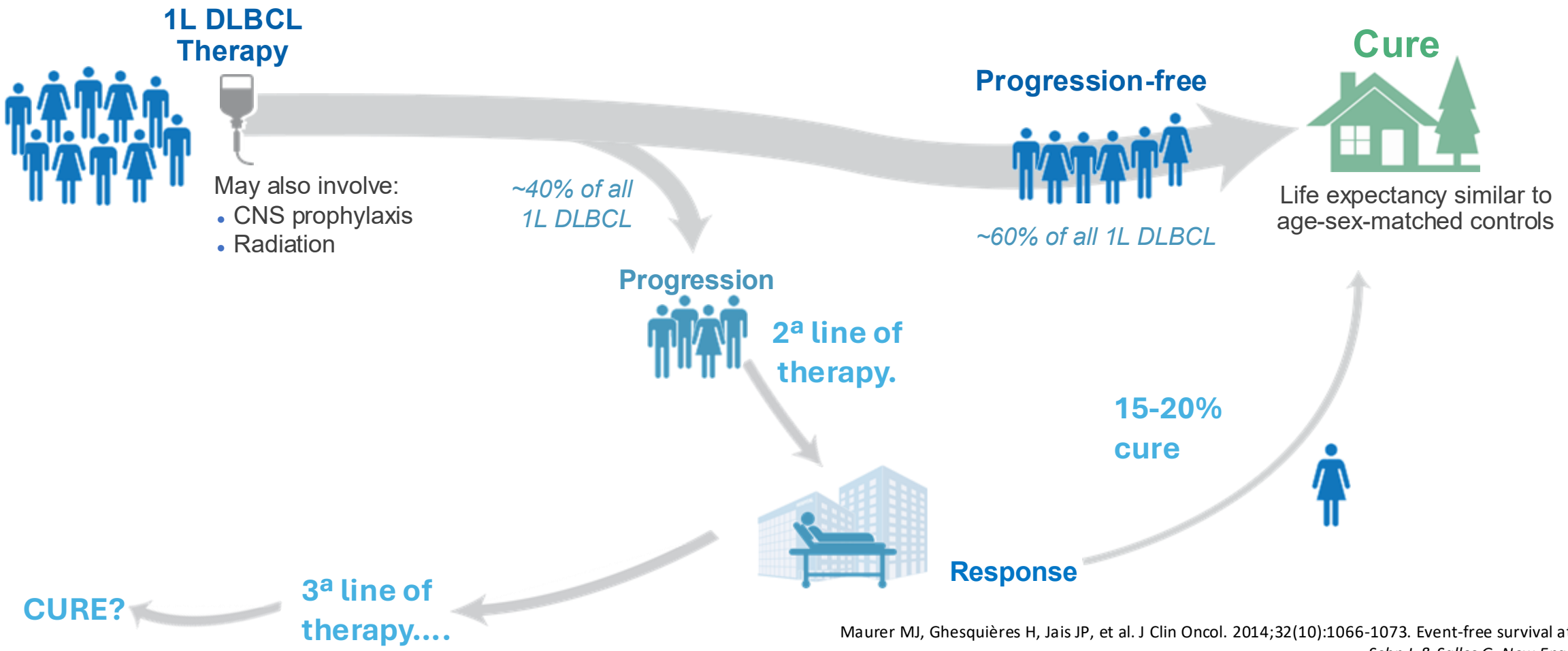
Lista de presença

Tafasitamab para linfoma difuso de grandes células B recaído e refratário

Danielle Leão
Hematologista
27 maio 2025

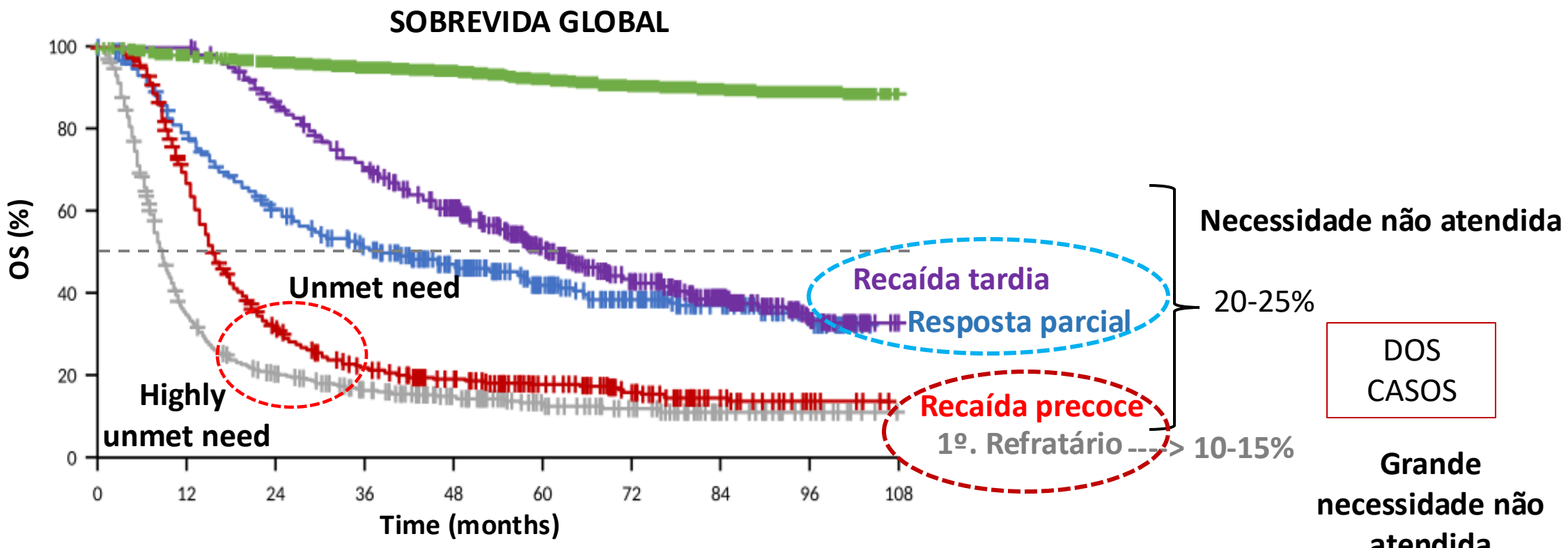
Knight

JORNADA DO PACIENTE COM LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)



Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, et al. J Clin Oncol. 2014;32(10):1066-1073. Event-free survival at 24 months
Sehn L & Salles G, New Eng J Med 2021
Westin J and Sehn LH. Blood 2022;139 (18): 2737–2746. CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell; SCT, stem cell transplantation

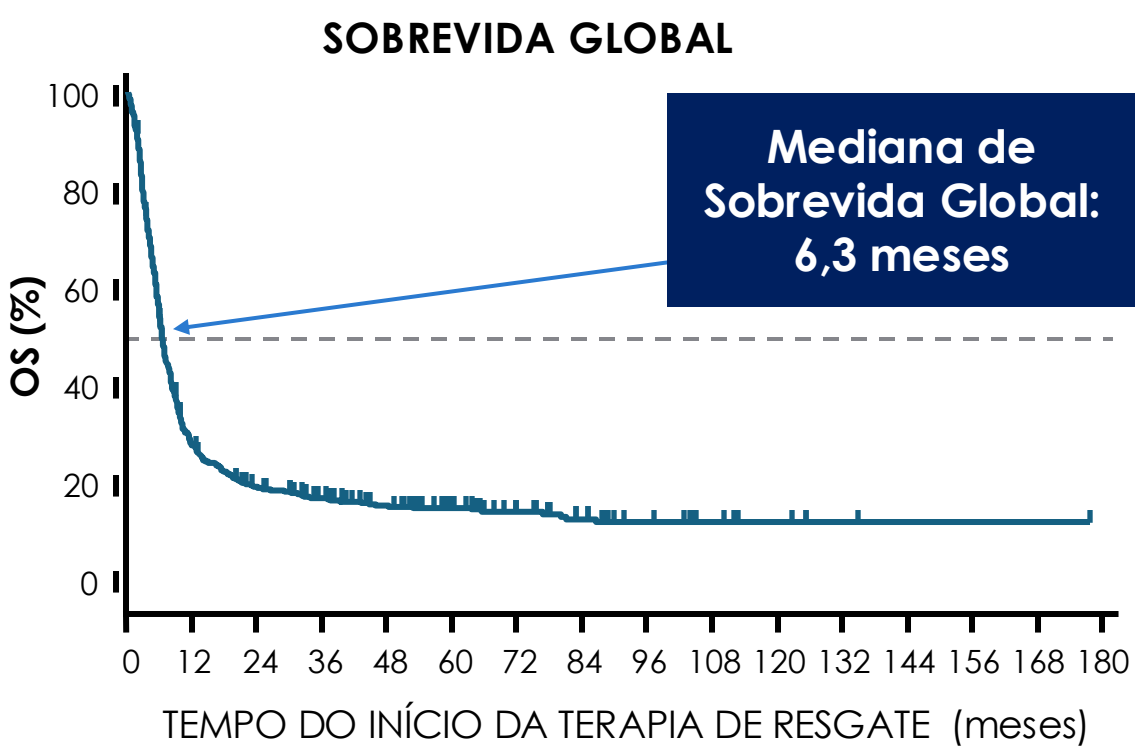
LDGCB RECAÍDO /REFRATÁRIO – SOBREVIDA GLOBAL – R-CHOP



Adapt. De Coiffier B. Ann Oncol 2008;19(suppl 4):iv81 e Sehn L & Salles G, New Eng J Med 2021

ESTUDO SCHOLAR-1

- Estudo internacional, multicoorte, avaliou retrospectivamente
- Primariamente refratários ou recaídos ≤ 12 meses após transplante autólogo

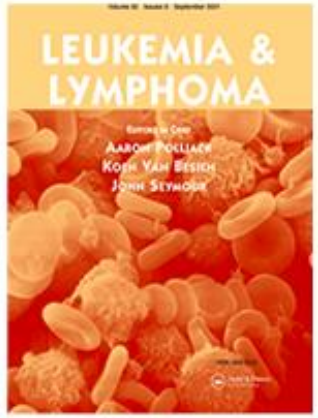


(N=636)

Eficácia, %	N=636
Resposta Global	26%
Resposta Completa	7%

SCHOLAR-1 demonstrou resultados ruins de vida real de pacientes com LDGCB refratário **apoiando a necessidade urgente de terapias mais eficazes para tratar esses pacientes.**

Referências: 1. Crump M, et al. Blood 2017; 130:1800–1808



VIDA REAL PARA R-GEMOX

Inelegíveis para transplante autólogo

POPULAÇÃO: N= 169

1. 60% após 1ª linha
2. 42% refratários ao tratamento anterior

Taxa de resposta completa
23% (mas não é durável)

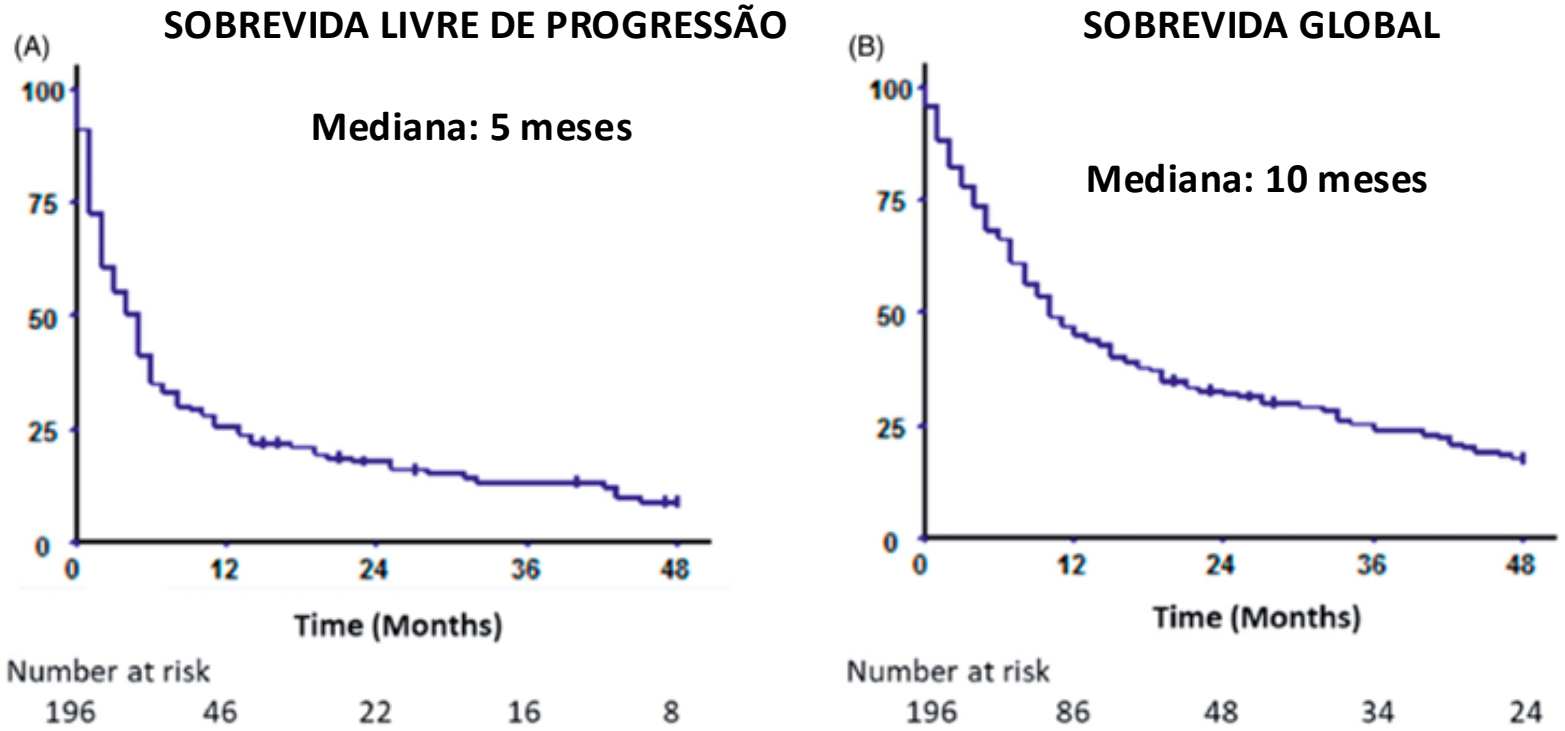
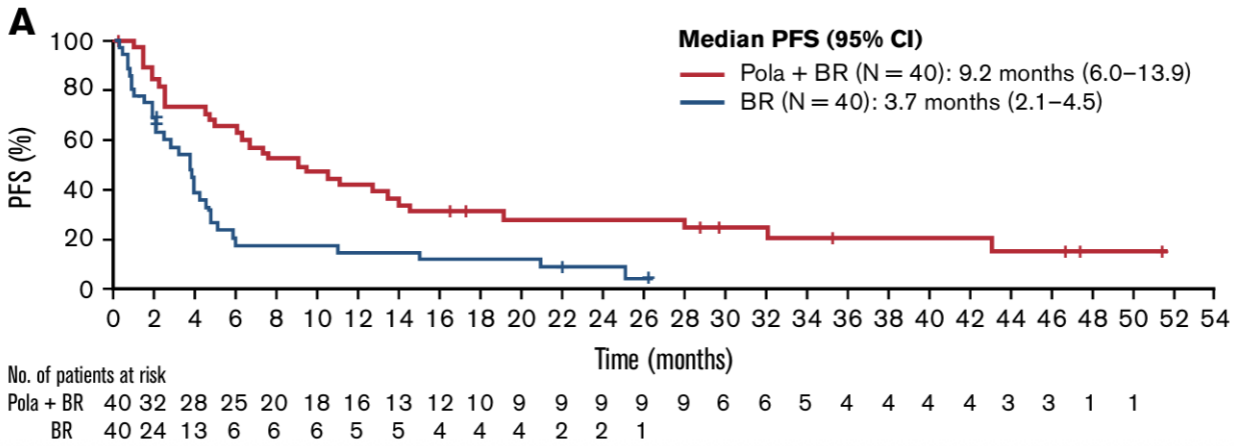


Figure 2. Outcome of the population. (A) PFS; median: 5 months. (B) OS; median: 10 months.

Cazelles C et al. Leuk Lymphoma 2021 Sep;62(9):2161

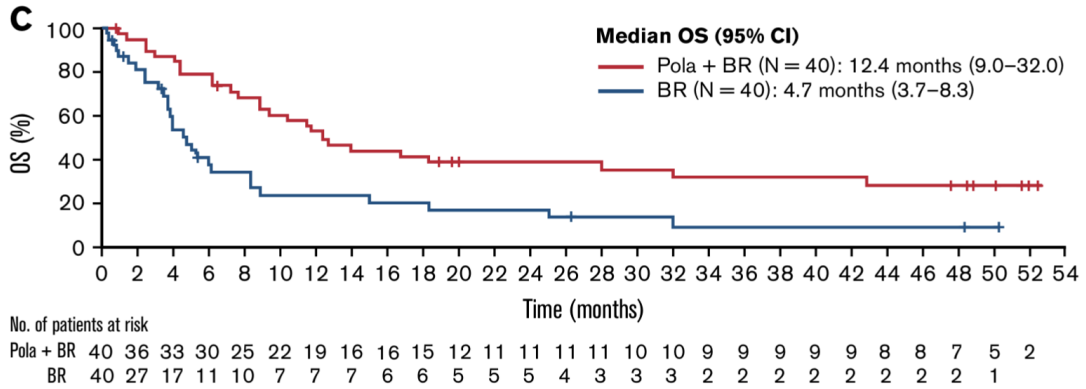
POLA-BR no LDGCB RR

POLATUZUMABE + BENDAMUSTINA + RITUXIMABE



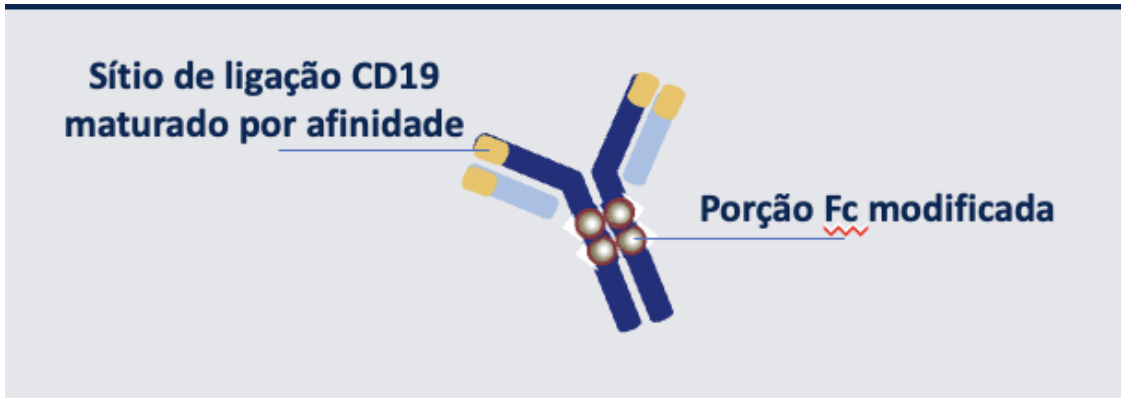
Duração da resposta: 10,5 meses

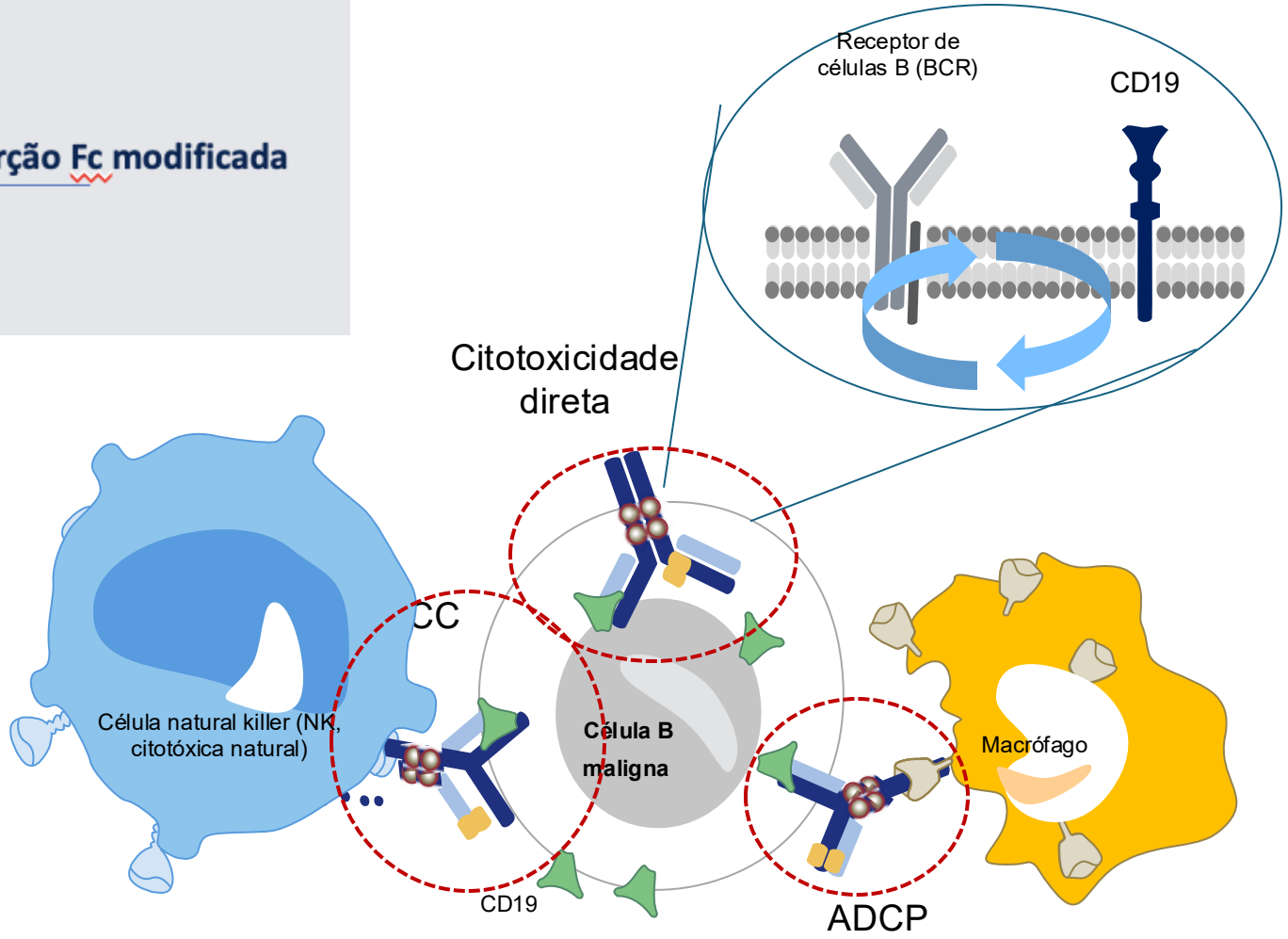
Taxa resposta global e completa 43%



Shen L et al. Blood Adv 2022 Jan 19;6(2):533

TAFASITAMABE (MINJUVI®)
MECANISMO DE AÇÃO

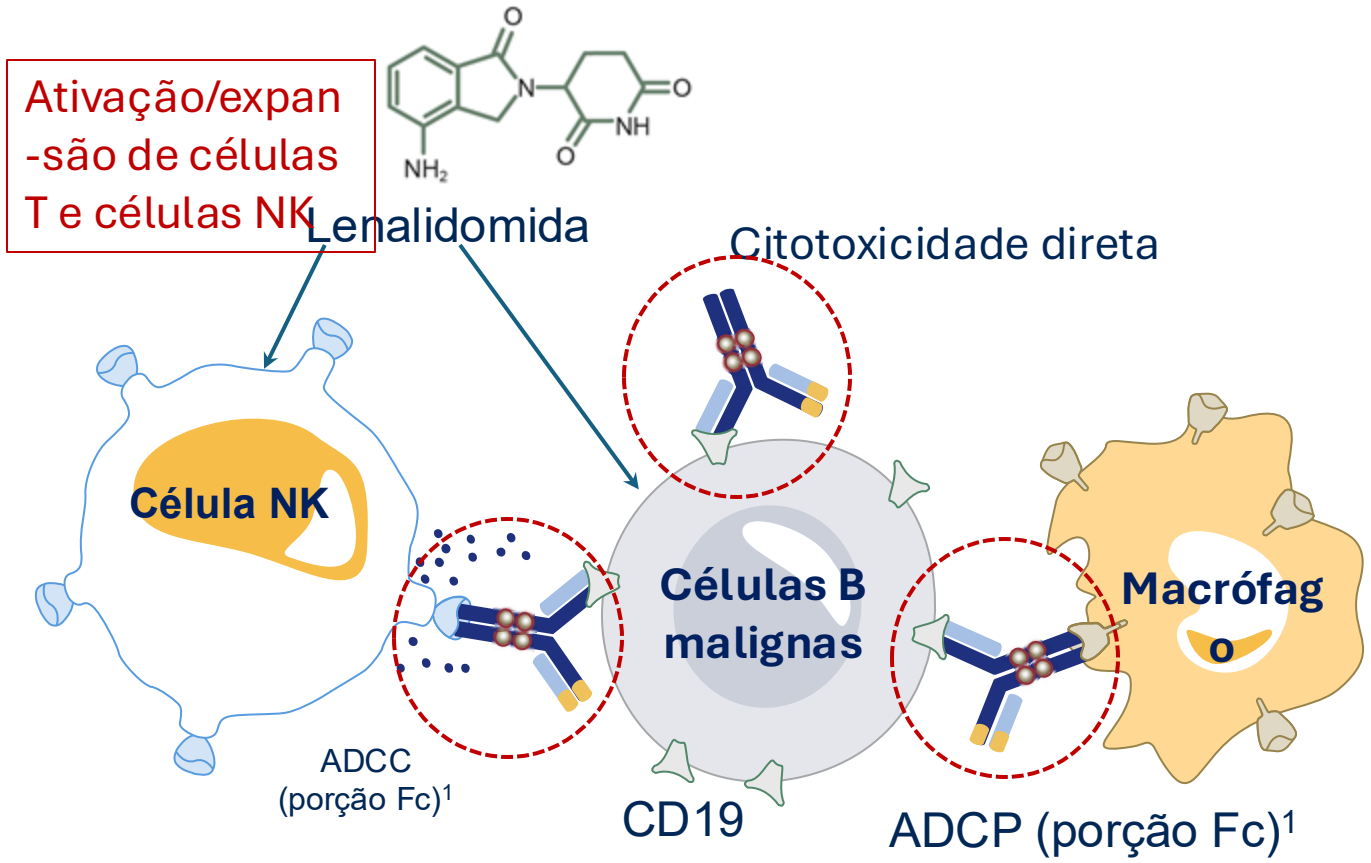




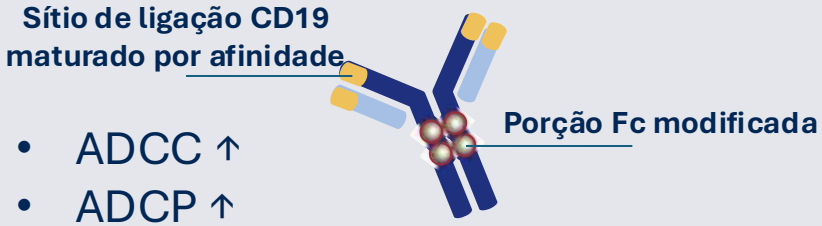
ADCC, citotoxicidade celular dependente CÉLULAS; ADCP, fagocitose dependente de anticorpos.

1. Horton HM, et al. *Cancer Res*. 2008; 68:8049–58.

Tafasitamabe e lenalidomida: uma nova combinação imunológica



Tafasitamabe-cxix (Fc-modificado, anti-CD19 mAb)[1–4]



- ADCC ↑
- ADCP ↑
- Morte celular direta

Lenalidomida[5,6]

- Ativação/expansão de células T e células NK
- Morte celular direta
- Agente anti-linfoma, sozinho ou em combinação

ADCC, citotoxicidade celular dependente de anticorpos; ADCP, fagocitose celular dependente de anticorpos.

1. Horton HM, et al. *Cancer Res* 2008;68(19):8049–57. 2. Woyach JA, et al. *Blood* 2014;124(24):3553–60. 3. Jurczak W, et al. *Ann Oncol* 2018;29(5):1266–72. 4. Awan FT, et al. *Blood.* 2010;115(6):1204-1213. 5. Witzig TE, et al. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1667–77. 6. Czuczman MS, et al. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4127–37.

Knight

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Evidências Científicas

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO.

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

Fonte: elaboração própria. LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

. As buscas eletrônicas até fevereiro de 2025 nas bases de dados:

- **The Cochrane Library,**
- **MEDLINE via Pubmed,**
- **Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)**
- **Embase.**

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

Knight
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Publicações Incluídas na Revisão da Literatura

	Autores	Publicação	Ano	Referência
1.	**Salles *et al.***	*The Lancet Oncology*	2020	(55)
2.	**Duell *et al.***	*Haematologica*	2021	(64)
3.	**Cordoba *et al.***	*Advances in Therapy*	2022	(65)
4.	**Duell *et al.***	*Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*	2022	(66)
5.	**Messori *et al.***	*European Review for Medical and Pharmacological Sciences*	2022	(67)
6.	**Duell *et al.***	*Haematologica*	2024	(68)

Fonte: elaboração própria.

Knight
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

L-MIND: Desenho do estudo

ESTUDO MULTICÊNTRICO DE FASE II, BRAÇO ÚNICO, ABERTO (NCT02399085)[1,2]

N=81

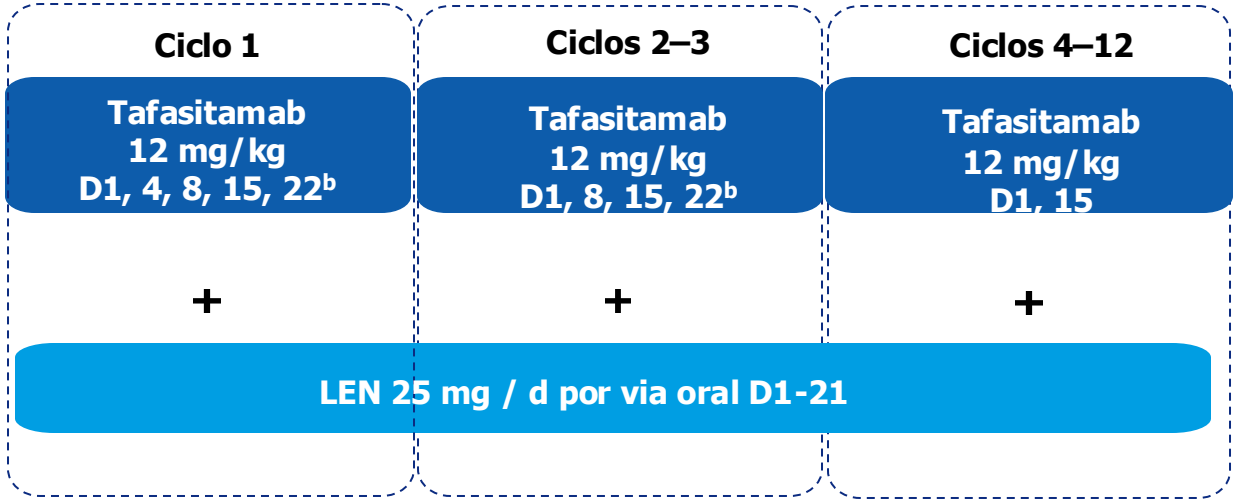
R/R DLBCL

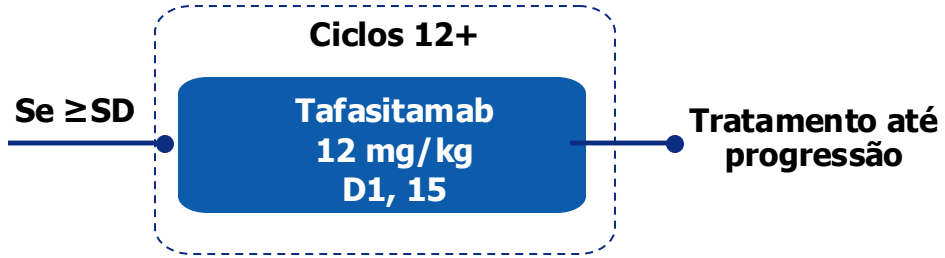
Não elegível para transplante (TACTH)

1–3 regimes anteriores

Os doentes primários refratários não foram elegíveis

ECOG PS 0–2





Endpoint primário:

- Taxa de resposta global (análise central)

Parâmetros secundários:

- SLP (PFS)
- Duração de resposta (DoR)
- Sobrevida global (OS)
- Segurança da combinação tafasitamabe + LEN

Ensaios exploratórios e baseados em biomarcadores

Mediana de idade 72 anos (41 – 86 anos)

> 70 anos: 56%

Transplante prévio 11%

Refratário primário (3-6m): 18,8%

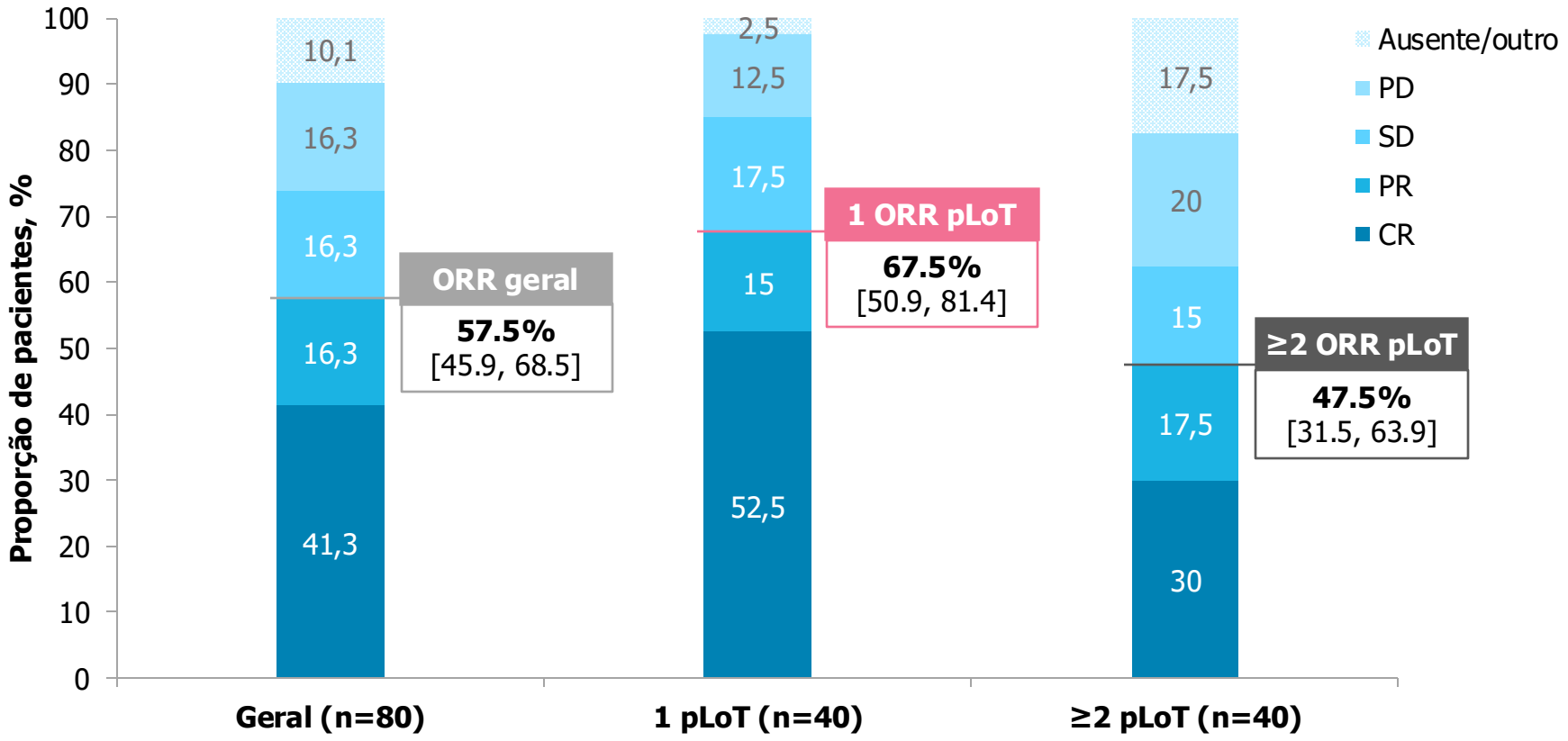
- Tamanho da amostra adequado para detectar aumento absoluto de ≥15% na ORR para a combinação tafasitamabe + LEN versus monoterapia com LEN com poder de 85%, alfa bilateral de 5%

[a]Definido como nenhuma resposta ou progressão/recidiva durante ou dentro de 6 meses da terapia de primeira linha; 15 pacientes com doença refratária foram incluídos em uma versão inicial do protocolo.
[b]Uma dose de ataque de tafasitamabe foi administrada no Dia 4 do Ciclo 1.
ASCT, transplante autólogo de células-tronco; d, dia(s); DLBCL, linfoma difuso de grandes células B; DoR, duração da resposta; ECOG PS, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; HDCT, quimioterapia de alta dose; LEN, lenalidomida; ORR, taxa de resposta geral; OS, sobrevida global; PFS, sobrevida livre de progressão; R/R, recidivante/refratário; SD, doença estável.

1. Salles G, et al. *Lanceta Oncol*. 2020; 21:978–988; 2. Duell J, et al. *Hematológica*. 2024; 109(2):553-566.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

L-MIND: ORR em 5 anos de acompanhamento

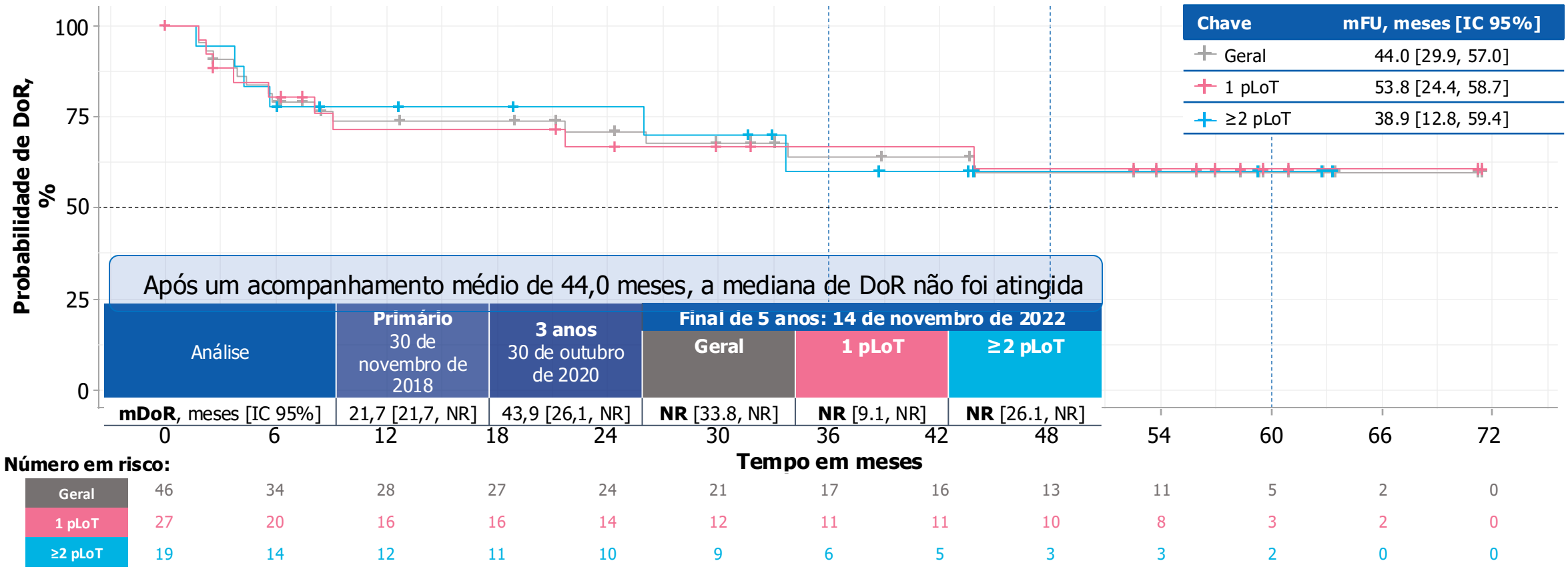


- A ORR (FAS) foi geralmente consistente com as análises primária e de 3 anos
- Pacientes com 1 pLoT tiveram ORR mais alta em comparação com pacientes com ≥2 pLoT

Cutoffde dados: 14 de novembro de 2022.
CR, resposta completa; FAS, conjunto completo de análises; ORR, taxa de resposta objetiva; DP, doença progressiva; pLoT, linha prévia de terapia; RP, resposta parcial; SD, doença estável.
1. Kalakonda N (Apresentador): Duell J, et al. Oral apresentado na reunião anual da AACR; 14-16 de abril de 2023: Orlando, Flórida [Resumo #9810]; 2. Duell J, et al. *Hematológica*. 2024; 109(2):553-566.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

L-MIND: Duração de resposta (DoR) em 5 anos



Cutoff de dados: 14 de novembro de 2022.
Os dados são da FAS (n=80) e subgrupos exploratórios por pLoT (1 pLoT, n=40; ≥2 pLoT, n=40).
IC, intervalo de confiança; DoR, duração da resposta; mDoR, DoR mediana; mFU, acompanhamento mediano; NR, não alcançado; pLoT, linha prévia de terapia.
Duell J, et al. *Hematológica*. 2024; 109(2):553-566.

Taxa de resposta global: 57,5%
Resposta completa: 41,3%
Resposta parcial 16,3%

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

L-Mind: Eficácia ao longo do tempo

L-MIND (13,2 MESES)

(TODA RESPOSTAS EM %)

RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA GLOBAL	DÇ ESTÁVEL/ PROGRESSIVA	Duração de resposta (meses)	Med SG (meses)	Med SLP (meses)
42,5	17,5	60	14/16	21,7	NE	12,1

SEGUIMENTO 3 ANOS (35 MESES)

RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA GLOBAL	DÇ ESTÁVEL/ PROGRESSIVA	Duração de resposta (meses)	Med SG (meses)	Med SLP (meses)
40	17,5	57,5	16,3/16,3	43,9	33,5	11,6

SEGUIMENTO 5 ANOS

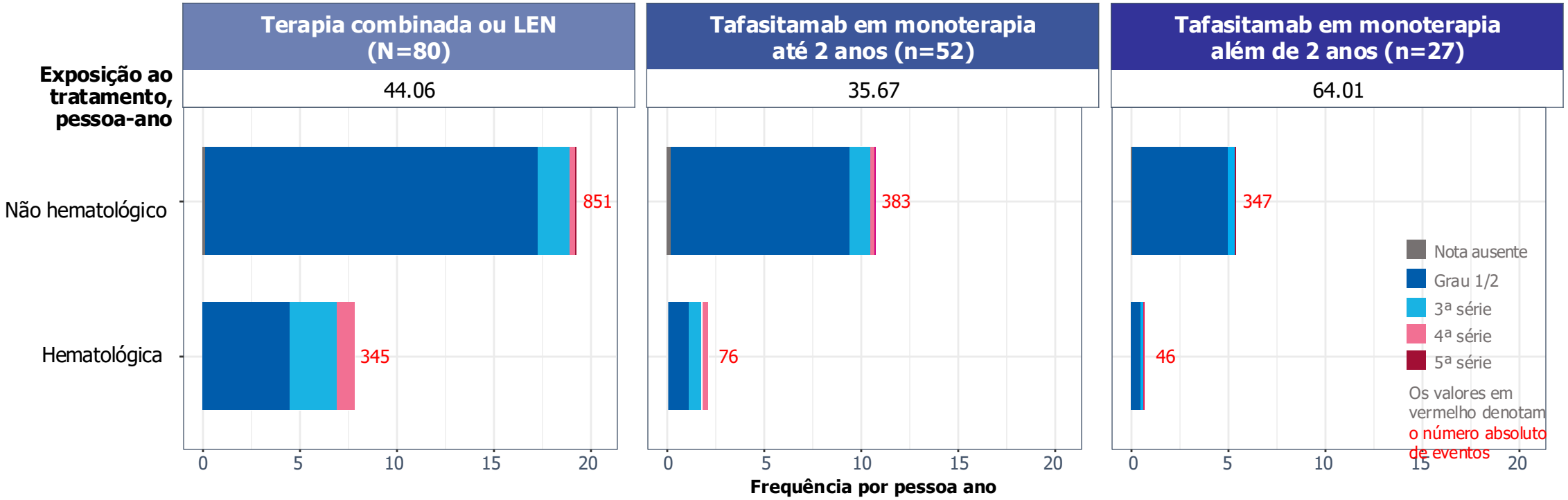
RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA GLOBAL	DÇ ESTÁVEL/ PROGRESSIVA	Duração de resposta (meses)	Med SG (meses)	Med SLP (meses)
41,3	16,3	57,5	16,3/16,3	NR	33,5	11,6

Sehn LH, et al. ASH 2022. Resumo 4260.

Knight

L-MIND - SEGURANÇA - ACOMPANHAMENTO DE 5 ANOS

Resumo do TEAE



- A frequência ajustada à exposição de todos os TEAEs, TEAEs hematológicos e não hematológicos.
- Diminuíram com a monoterapia com tafasitamabe em comparação com a terapia combinada com tafasitamabe + LEN
- A maioria dos TEAEs era de grau 1/2

Cutoff de dados: 14 de novembro de 2022.
Sistema de classificação CTCAE.
CTCAE, Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos; LEN, lenalidomida; TEAE, evento adverso emergente do tratamento.
Duell J, et al. *Hematológica*. 2024; 109(2):553-566.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Dados robustos de vida real em todo o mundo

Dados de 1.138 pacientes

	N
Qualls et al. Resumo nº 3136 (ASH 2023) https://doi.org/10.1182/blood-2023-182204	178
Ruckdeschel et al. Pôster nº 1771 (ASH 2023) https://doi.org/10.1182/blood-2023-185992	127
Paillassa et al. Pôster nº 443 (ICML 2023) https://doi.org/10.1002/hon.3164_443	56
Iqbal M, et al. Bone Marrow Transplant (Transplante de Medula Óssea). (2023) https://www.nature.com/articles/s41409-023-02148-4	53
Epperla et al. Pós #ABCL-406 (SOHO 2024) https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/SOHO2024/aula/-ABCL_406_SOHO2024.pdf	181
Herbaux C, et al. EHA 2024. Pôster 1214 Biblioteca EHA - A biblioteca digital oficial de educação da Hematologia Europeia Associação (EHA)	186
Gutiérrez A, et al. EHA 2024. Rápido 1203 https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congresso/419290/antonio.gutirrez.tafasitamab.plus.lenalidomide.as.salvage.therapy.in.diffuse.html	83
Crombie JL, et al. EHA 2023. Pôster 1176 Biblioteca EHA - A biblioteca digital oficial de educação da Hematologia Europeia Associação (EHA)	175
Rosenthal A, et al. EHA 2023. Quaresma 1149. Biblioteca EHA - A biblioteca digital oficial de educação da Hematologia Europeia Associação (EHA)	20
Hamadani HL, et al. ASH 2022. Pôster 3598 ASH 2022_Hamadani_HEOR Polivy, resultados de Monjuvi 3L_poster_FINAL.pdf	79

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde

Conclusões – Tafasitamabe + Len

- Opção de tratamento em pacientes graves e com uma grande necessidade não atendida
- Perfil de pacientes mais idosos, com pouca tolerância e sem boa resposta à quimioterapia
- Tafasitamabe + lenalidomida: tratamento sem quimioterapia
- Mecanismo de ação novo e não utilizado antes pelo paciente
- Possui eficácia nessa população
- Possui segurança: menor toxicidade, manejável

Opção eficaz e segura em pacientes com LDGCB RR não elegíveis a transplante a partir da 2ª linha

Slide da autora

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

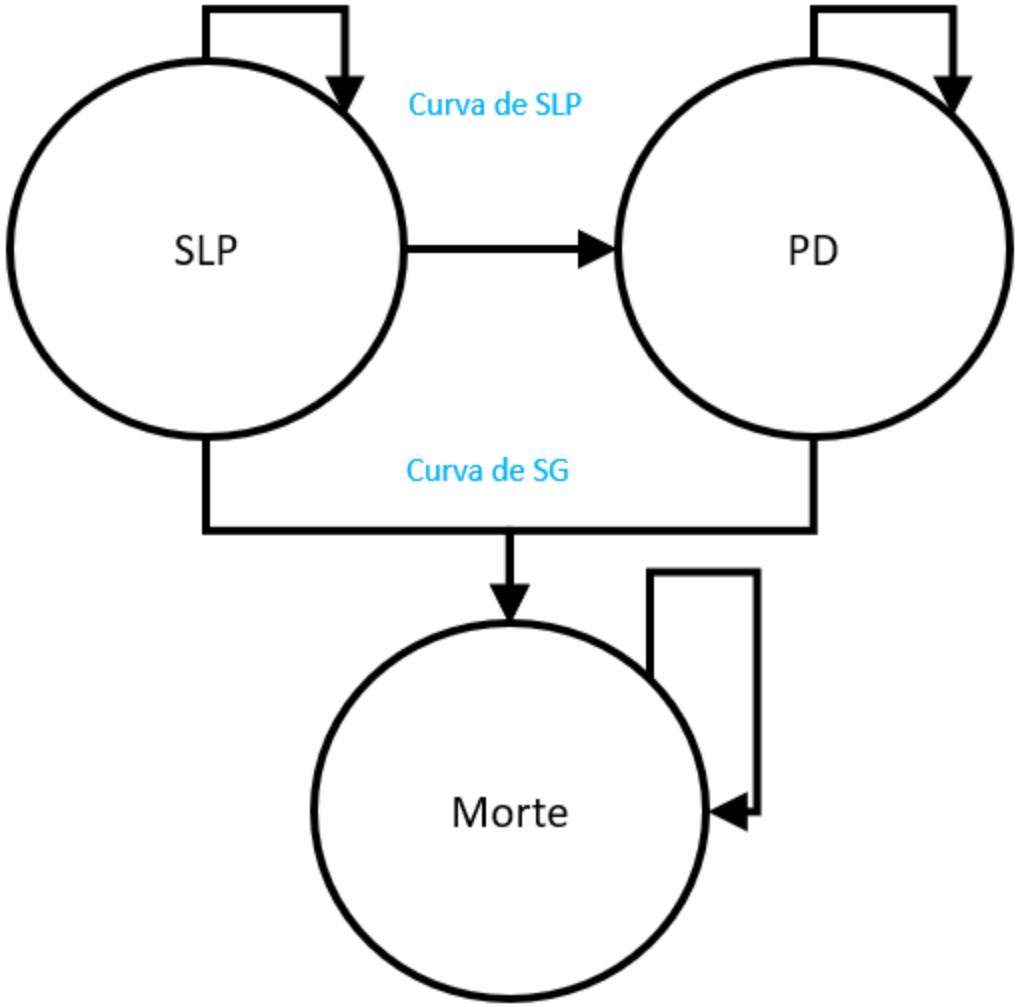
Avaliação econômica em saúde

Resumo dos principais parâmetros do modelo

Parâmetros	Valores
População de interesse	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante
Perspectiva	Sistema suplementar de saúde como fonte pagadora
Intervenção e comparador	• **Intervenção:** tafasitamabe + lenalidomida • **Comparador:** o Pola-BR o R-GemOx (como representante das quimioterapias + rituximabe) o Axicabtageno ciloleucel
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de sobrevida particionado
Horizonte temporal	3 e 20 anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir do estudo L-MIND e RE-MIND2.[1,2]
Estimativa dos custos	**Medicamentos:** estimados a partir da lista CMED de fevereiro/2025[3] **Outros custos:** padrão de uso de recursos estimado a partir da submissão de polatuzumabe ao NICE.[4] Custos baseados na CBHPM 2023.[5]
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Estrutura do modelo

- O modelo **possui três estados de saúde** mutuamente exclusivos
- Transições entre estados de saúde:
  - **Tafasitamabe + lenalidomida:** extrapolação das curvas de KM do estudo **L-MIND**.[1]
  - **Demais comparadores:** extrapolação das curvas apresentadas no estudo **RE-MIND 2**.[2]
- Pacientes que progridem passam a realizar o **tratamento subsequente com epcoritamabe**
- O modelo adota uma **premissa de cura a partir de 5 anos**
- O modelo assume **ciclos de 4 semanas**



Dados de utilidade

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

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

Custo de tratamento

- O custo de aquisição de medicamentos baseou-se nos preços da lista da **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED),** com vigência **de fevereiro/2025.**[1] Para esta análise assumiu-se **o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS**, quando aplicável. Foram utilizados os preços dos medicamentos de referência
- Foram utilizadas as posologias de bulas dos medicamentos para cada regime de tratamento

Custo do tratamento subsequente com epcoritamabe

- **Posologia e custo por ciclo de tratamento**

Custo unitário	5 MG/ML SOL DIL INJ CT FR AMP VD TRANS X 1 ML	R$ 4.858,75
CMED, Jan/2025	60 MG/ML SOL INJ CT FR AMP VD TRANS X 1 ML	R$ 58.305,20

Ciclos	Duração (dias)	# de ciclos	Adm/ciclo	Dias	Kg ou m^2	Frascos por ciclo	Custo de tratamento
Ciclo 1	28	1	4	1	0,16 mg	1	R$ 4.858,75
				8	0,80 mg	1	R$ 4.858,75
				15,22	48,00 mg	2	R$ 116.610,40
Ciclo 2	28	1	4	1, 8, 15, 22	48,00 mg	4	R$ 233.220,80
Ciclo 3	28	1	4	1, 8, 15, 22	48,00 mg	4	R$ 233.220,80
Ciclo 4 a 9	28	6,0	2	1,15	48,00 mg	2	R$ 699.662,40
Ciclos 10+	28	10	1	1	48,00 mg	1	R$ 583.052,00
Custo de tratamento (17 meses*)							**R$ 1.875.483,90**

* Tempo mediano de duraçao da resposta (Thieblemont, 2024)

Resultados

- **Cenário base – horizonte temporal de 3 anos (SG mediana de tafasitamabe + lenalidomida):**

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx	Axicabtageno ciloleucel
Custo total	R$ 1.964.175	R$ 2.468.041	R$ 1.951.356	R$ 2.325.199
AVAQs	1,39	0,72	0,90	1,20
AVs	1,95	1,06	1,31	1,73
RCUI (R$ / AVAQ ganho)		**Dominante**	**R$ 26.330**	**Dominante**
RCEI (R$ / AV ganho)		**Dominante**	**R$ 20.037**	**Dominante**

Resultados

- **Cenário alternativo – horizonte temporal de 20 anos (toda a vida):**

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx	Axicabtageno ciloleucel
Custo total	R$ 2.279.377	R$ 2.471.703	R$ 1.979.454	R$ 2.330.952
AVAQs	3,50	0,81	1,20	2,60
AVs	4,88	1,20	1,76	3,73
RCUI (R$ / AVAQ ganho)		**Dominante**	**R$ 130.423**	**Dominante**
RCEI (R$ / AV ganho)		**Dominante**	**R$ 96.262**	**Dominante**

Considerações sobre a avaliação econômica em saúde

- O tratamento com tafasitamabe + lenalidomida é **CUSTO-EFETIVO** na comparação com os regimes de **quimioterapia associados à rituximabe**

- O tratamento com tafasitamabe + lenalidomida é **DOMINANTE** em relação ao tratamento com **Pola-BR e axicabtageno ciloleucel**

Impacto orçamentário

Definição da população elegível

- Estimada através do **método epidemiológico**
- Estimou-se uma população elegível que variou entre 731 e 784 pacientes no primeiro e quinto ano após a incorporação

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Incidência estimada (por 100 mil)	9,29	9,42	9,56	9,70	9,83	Projeção linear
População brasileira	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693	216.973.093	(1)
População incidente no Brasil	19.897	20.259	20.618	20.976	21.332	Calculado
Pacientes refratários ou recidivados	30%	30%	30%	30%	30%	(2)
Não elegíveis ao transplante	50%	50%	50%	50%	50%	(3)
Com acesso a planos de saúde	24,5%	24,5%	24,5%	24,5%	24,5%	(4)
População elegível a iniciar o tratamento	**731**	**745**	**758**	**771**	**784**	**Projetado**

Participação de mercado – Cenário base

- **Tafasitamabe + lenalidomida apresenta o mesmo ganho de mercado observado para Pola-BR**

- **Cenário referência**

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Tafasitamabe + lenalidomida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	93,0%	88,0%	83,0%	79,0%	75,0%

- **Cenário projetado**

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
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	86,0%	76,0%	66,0%	58,0%	50,0%

Resultado – Cenário base

- **Resultado da análise de impacto orçamentário**
  - A incorporação do regime tafasitamabe + lenalidomida proporcionará um impacto incremental de aproximadamente R$ **2 milhões no primeiro ano após a incorporação chegando a R$ 15 milhões no quinto ano**
  - **O impacto incremental acumulado em 5 anos será de aproximadamente R$ 25 milhões**
  - Este impacto representa um incremento médio de **aproximadamente R$ 0,09 por beneficiário de plano de saúde**

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Projetado	1.175.925.717	1.463.343.538	1.572.380.939	1.632.698.179	1.689.618.290	7.533.966.663
Referência	1.174.020.798	1.462.381.026	1.570.633.406	1.627.405.057	1.674.175.615	7.508.615.902
Incremental	**1.904.919**	**962.512**	**1.747.533**	**5.293.122**	**15.442.676**	**25.350.761**

Participação de mercado – Cenário alternativo

- O **cenário alternativo** considera um cenário de participação de mercado onde **tafasitamabe + lenalidomida toma mercado de Pola-BR**, além de R-GemOx, como no cenário base

- **Cenário referência**

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pola-BR	7,0%	12,0%	17,0%	21,0%	25,0%
R-GemOx	93,0%	88,0%	83,0%	79,0%	75,0%

- **Cenário projetado**

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2028
Tafasitamabe + lenalidomida	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%
Pola-BR	5,0%	10,0%	15,0%	19,0%	24,0%
R-GemOx	85,0%	75,0%	65,0%	56,0%	46,0%

Resultado – Cenário alternativo

- **Resultado da análise de impacto orçamentário**
  - A incorporação do regime tafasitamabe + lenalidomida **proporcionará uma ECONOMIA de aproximadamente R$ 9 milhões no primeiro ano após a incorporação**, com um impacto incremental de R$ 19 milhões no quinto ano
  - **A ECONOMIA de recursos acumulada em 5 anos será de aproximadamente R$ 3 milhões**
  - Este impacto representa uma ECONOMIA média de aproximadamente R$ 0,01 por beneficiário de plano de saúde ao ano

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Projetado	1.165.377.714	1.454.586.709	1.565.007.080	1.627.212.763	1.693.193.942	7.505.378.208
Referência	1.174.020.798	1.462.381.026	1.570.633.406	1.627.405.057	1.674.175.615	7.508.615.902
Incremental	**-8.643.084**	**-7.794.317**	**-5.626.327**	**-192.294**	**19.018.327**	**-3.237.694**

OBRIGADO.

ORIGIN
HEALTH

***originhealth**.com.br*

FenaSaúde
Federação Nacional
de Saúde Suplementar

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

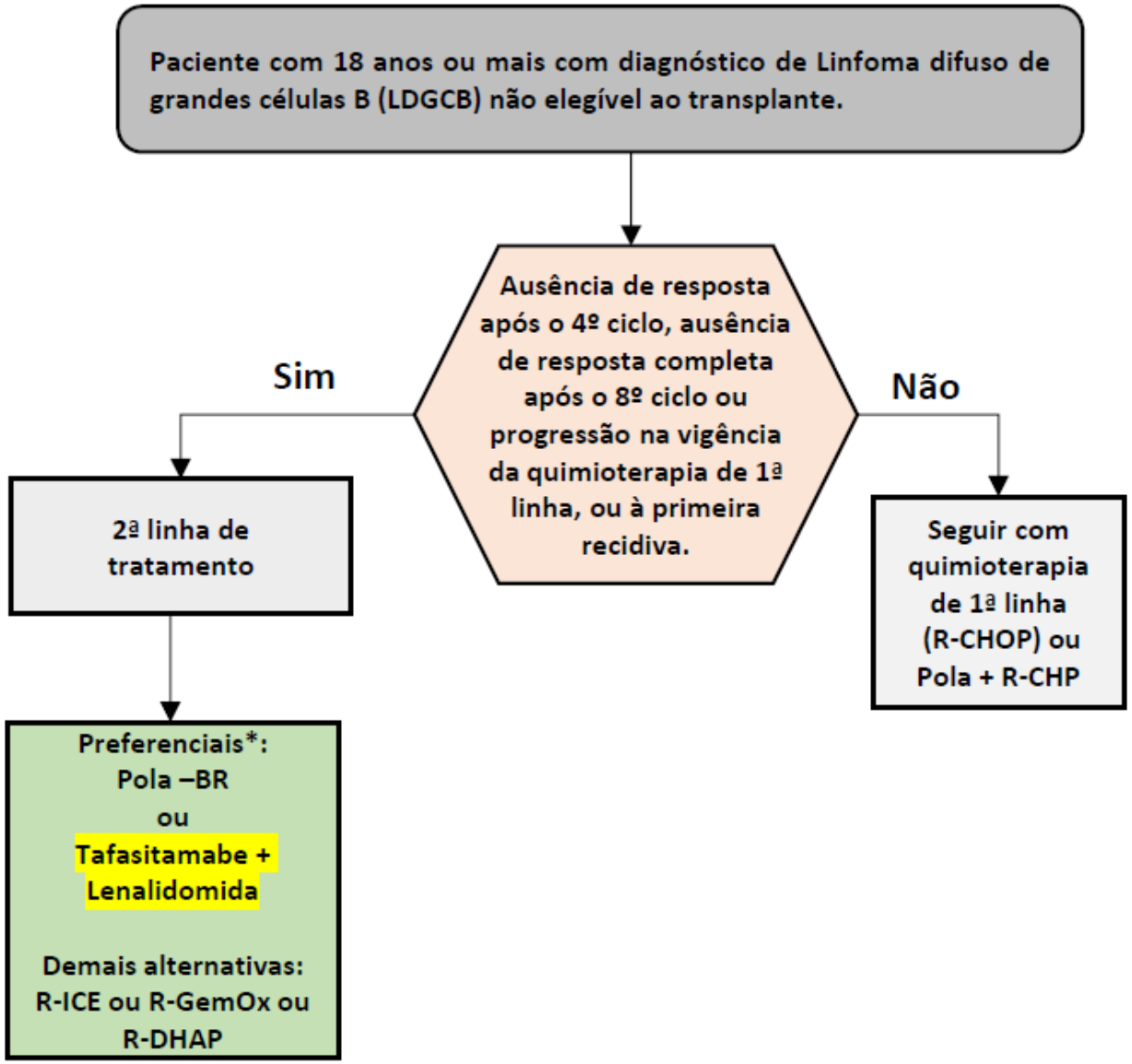
COSAÚDE – 27 de maio de 2025

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

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

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

Linha de cuidado sugerida



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

DUT PROPOSTA

FenaSaúde
Federação Nacional de Saúde Suplementar

Proposta de DUT:

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

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

PERGUNTA PICO

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

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

Fonte: elaboração própria. LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

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

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

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

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

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

EVIDÊNCIAS – L-MIND

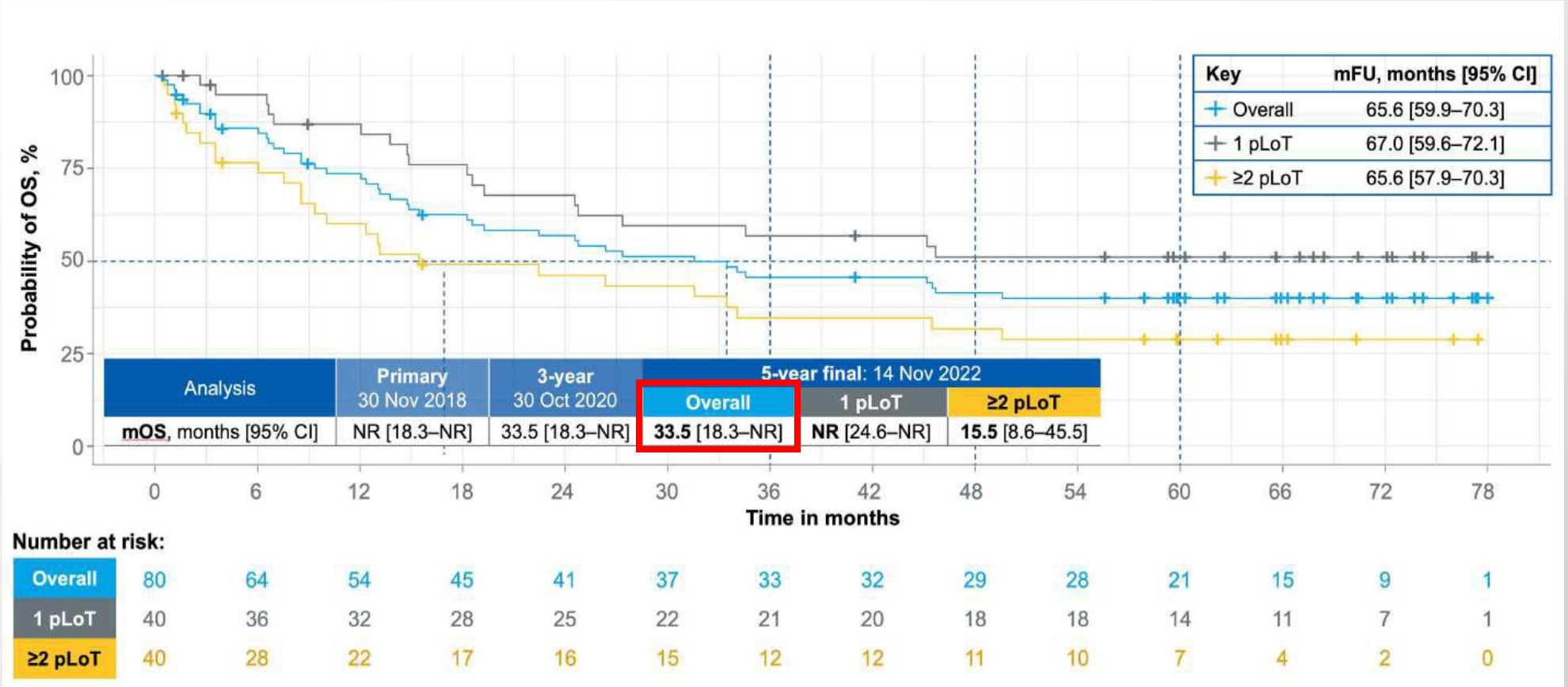
- **Desfecho primário**
  - ✓ Proporção de pacientes com resposta objetiva (somatório de pacientes com resposta completa e resposta parcial) – analisado somente quando todos os pacientes completaram 12 meses de seguimento

Desfecho substituto

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

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

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

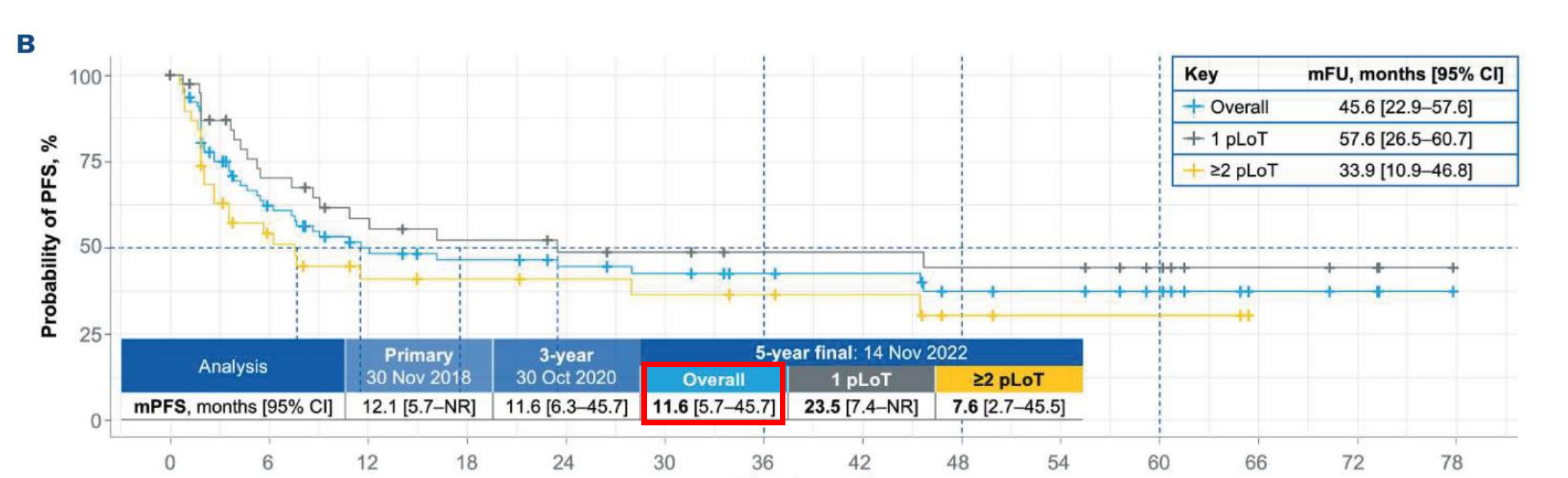


De acordo com NICE, nº de pacientes é insuficiente

allocation. The committee highlighted that the study is small, with 81 people recruited, 5 of whom are from the UK. At the October 2020

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

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



EVIDÊNCIAS – L-MIND: Eficácia

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

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

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

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

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

EVIDÊNCIAS – evidências indiretas

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

EVIDÊNCIAS – evidências indiretas

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

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

EVIDÊNCIAS – evidência adicional

- **ESTUDO OBSERVACIONAL**
  - ✓ Nowakowski *et al.*, 2022 – estudo observacional retrospectivo
  - Comparação entre tafasitamabe + lenalidomida **vs Pola-BR** ou vs lenalidomida + rituximabe (R2) ou vs CAR-T (sem especificação)
  - De 3.454 pacientes inicialmente incluídos na coorte observacional dos comparadores, 44, 47 e 71 tratados com Pola-BR, R2 ou CAR-T, respectivamente, foram considerados elegíveis para o pareamento
  - Estudo não elegível de acordo com a pergunta PICO do proponente
  - Limitações importantes metodológicas
  - Qualidade do estudo não foi avaliada

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo utilidade

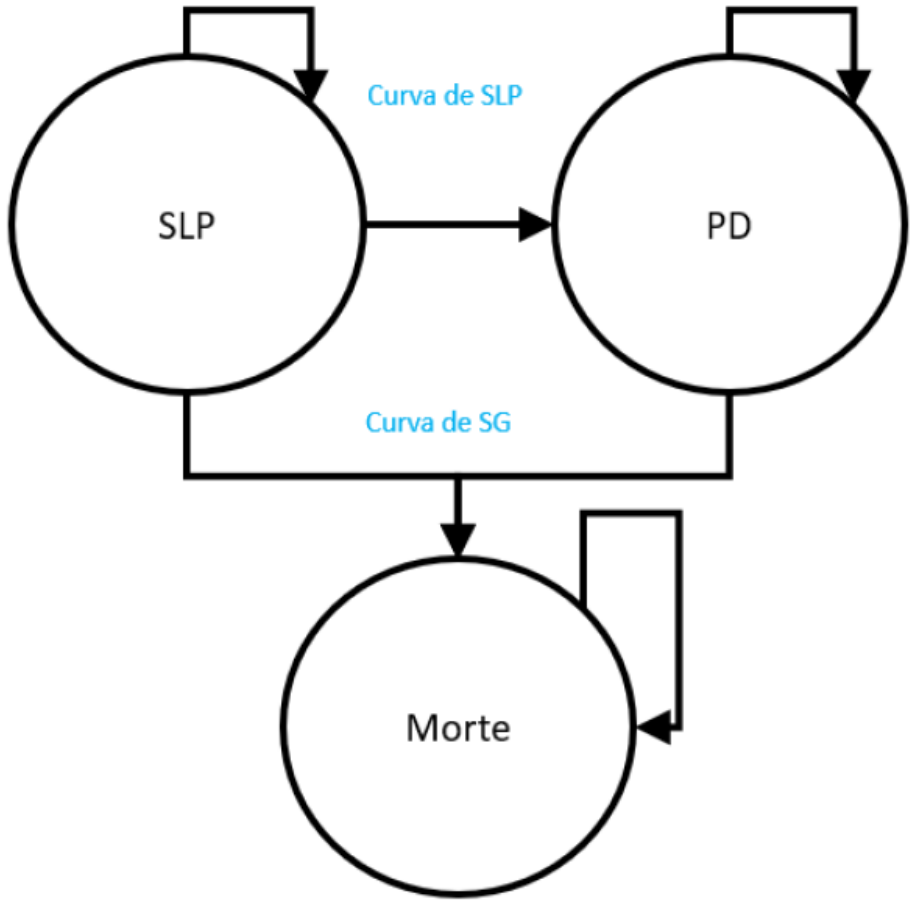
- Comparadores:
  - Polatuzumabe + bendamustina + rituximabe (Pola-BR)
  - Rituximabe + gentamicina + oxaliplatina (R-GemOx)
  - Axicabtageno ciloleucel

INCERTEZAS

- Não considera **epcoritamabe** como comparador
- Uso de estudos de **qualidade de evidência muito baixa**
- Utiliza dados do estudo observacional com comparação externa **não incluído** na evidência principal
- Comparador estudo RE-MIND2 – Pola-BR
- O HR do Axicabtageno para SG e SLP foi obtido de forma matemática
- Não considera os demais comparadores que contém rituximabe (R-DHAP e R-ICE)
- Inexistem evidências que comparem de forma direta ou indireta tafasitamabe + lenalidomida versus axicabtageno ciloleucel, R-DHAP e R-ICE

AVALIAÇÃO ECONÔMICA – custo-utilidade

Figura 1. Representação esquemática do modelo.



- Horizonte temporal: 3 anos (caso-base) e 20 anos (alternativo);

AVALIAÇÃO ECONÔMICA – custo-utilidade

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

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

Tabela 9. Valores de *utility*.

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

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

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

AVALIAÇÃO ECONÔMICA – 1ª submissão x submissão atual (horizonte temporal 20 anos)

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

Tabela 18. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx	R-DHAP	R-ICE
RCUI (R$ / AVAQ ganho)	--	R$ 55.266	R$ 278.539	R$ 355.450	R$ 359.492

Tabela 23. Resultado da análise de custo-efetividade – Cenário alternativo.

Desfechos	Tafasitamabe + lenalidomida	Pola-BR	R-GemOx	Axicabtageno
RCUI (R$ / AVAQ ganho)		Dominante	R$ 130.423	Dominante

- Necessários esclarecimentos para justificar alteração do cenário de incremento para economia, visto que inexistem fatos novos
- A alteração da origem dos dados de SG e SLP dos comparadores e superestimação dos custos diretos no braço comparador
- Os ganhos de AV e AVAQ são estimativas estatísticas, sendo os dados limitados que podem não refletir a realidade
- O comparador Axicabtageno ciloleucel não foi avaliado e não deve ser considerado

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

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

Tabela 2. Estimativa da população elegível (2026-2030).

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Incidência estimada (por 100 mil)	9,29	9,42	9,56	9,70	9,83	Projeção linear (Tabela 1)
População brasileira	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693	216.973.093	(24)
População incidente no Brasil	19.897	20.259	20.618	20.976	21.332	Calculado
Pacientes refratários ou recidivados	30%	30%	30%	30%	30%	(25)
Não elegíveis ao transplante	50%	50%	50%	50%	50%	(3)
Com acesso a planos de saúde	24,5%	24,5%	24,5%	24,5%	24,5%	(26)
População elegível	731	745	758	771	784	Projetado

Fonte: elaboração própria.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Market share

Tabela 4. Cenário projetado – Cenário base da análise de impacto orçamentário.

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
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	86,0%	76,0%	66,0%	58,0%	50,0%
Axicabtageno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Fonte: elaboração própria.

- Progressão de mercado de 7% a 25%

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – 1ª submissão x submissão atual

FenaSaúde
Federação Nacional de Saúde Suplementar

2024

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

2025

Tabela 12. Impacto orçamentário (em R$) – Cenário base.

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Projetado	1.175.925.717	1.463.343.538	1.572.380.939	1.632.698.179	1.689.618.290	7.533.966.663
Tafasitamabe + lenalidomida	81.302.097	156.948.295	236.419.680	309.214.001	388.192.553	1.172.076.626
Pola-BR	119.172.567	214.928.711	312.705.713	395.715.282	480.300.280	1.522.822.553
Axicabtageno	0	0	0	0	0	0
R-GemOx	975.451.053	1.091.466.532	1.023.255.546	927.768.896	821.125.458	4.839.067.484

- Acumulado em cinco anos das quimioterapias passou de R$ 326 milhões para R$ 4,8 bilhões

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – RAC ANS - 2024

FenaSaúde
Federação Nacional de Saúde Suplementar

Impacto Incremental Total	
Período	Sem TAFA + LEN vs Com TAFA + LEN
2025	15.328.429,69
2026	26.583.721,19
2027	37.794.857,55
2028	46.957.432,02
2029	56.193.282,63
Total	182.857.723,08
Média anual	36.571.544,62

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – submissão atual

FenaSaúde
Federação Nacional de Saúde Suplementar

Tabela 12. Impacto orçamentário (em R$) – Cenário base.

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Projetado	1.175.925.717	1.463.343.538	1.572.380.939	1.632.698.179	1.689.618.290	7.533.966.663
Tafasitamabe + lenalidomida	81.302.097	156.948.295	236.419.680	309.214.001	388.192.553	1.172.076.626
Pola-BR	119.172.567	214.928.711	312.705.713	395.715.282	480.300.280	1.522.822.553
Axicabtageno	0	0	0	0	0	0
R-GemOx	975.451.053	1.091.466.532	1.023.255.546	927.768.896	821.125.458	4.839.067.484
Incremental	1.904.919	962.512	1.747.533	5.293.122	15.442.676	25.350.761

- Impacto incremental para o sistema foi drasticamente alterado, mesmo sem alteração importante de parâmetros como *market share* e funil epidemiológico
- Superestimação de valores dos custos diretos para os comparadores
- Não considera demais comparadores com rituximabe

PRINCIPAIS AGÊNCIAS DE ATS

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

NICE

O que diz o racional do NICE:

- Alto grau de incerteza do estudo pivotal, devido à ausência de grupo comparador e tamanho da amostra reduzido

- Evidências indiretas possuem incertezas importantes, pois o tempo de sobrevida utilizado para pacientes em uso de polatuzumabe + bendamustina + rituximabe não refletem as estimativas de mundo real do tratamento na prática clínica

- Métodos utilizados para condução das comparações indiretas não são claros

- Estimativa de custo-efetividade acima do limite estabelecido pelo NICE para tratamentos de fim de vida

CADTH

O que diz o racional do CADTH/CDA:

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

Registro de tafasitamabe na ANVISA – Parecer Público

Incertezas e limitações sobre efeitos favoráveis

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

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

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

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

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

Registro de epcoritamabe na ANVISA - Bula

1. INDICAÇÕES

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

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

CONCLUSÕES

ALTA INCERTEZA DE EVIDÊNCIAS

AUSÊNCIA DE ESTUDO COM COMPARADOR ATIVO

COMPARAÇÕES INDIRETAS DE BAIXA QUALIDADE METODOLÓGICA

MODELO ECONÔMICO PARECE SUPERESTIMAR O EFEITO DO TRATAMENTO

INCORPORAÇÃO DE TAFASITAMABE PODE IMPLICAR EM CUSTOS INCREMENTAIS. PREMISSAS UTILIZADAS ALTERADAS PARA SUPERESTIMAR CUSTOS COM OS COMPARADORES

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

FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar

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

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

Unimed
Belo Horizonte

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Tafasitamabe no tratamento do linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário em pacientes não elegíveis ao transplante

São Paulo - SP
Agosto/2024

Eficácia e segurança:

- L-MIND: estudo clínico de braço único, incertezas sobre desfechos de SG, SLP e frequência de eventos adversos;
- Três estudos com comparações indiretas (MAIC): limitação metodológica.

Impacto orçamentário:

- Horizonte temporal de 5 anos e *market share* progressivo: R$ 182.857.723,08 (média anual de R$ 36.571.544,62).

Agências internacionais :

- NICE, CADTH e SMC: não recomendaram a incorporação.

Recomendação contrária à incorporação

Unimed Belo Horizonte

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

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Proposta de DUT:

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

Março de 2025

Unimed Belo Horizonte

Estudos incluídos PCT 2025

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

Fonte: elaboração própria.

Unimed
Belo Horizonte

Estudos incluídos PCT 2024

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

Fonte: elaboração própria.

Unimed Belo Horizonte

Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study

Gilles Salles, Johannes Duell*, Eva González Barca, Olivier Tournilhac, Wojciech Jurczak, Anna Marina Liberati, Zsolt Nagy, Aleš Obr, Gianluca Gaidano, Marc André, Nagesh Kalakonda, Martin Dreyling, Johannes Weirather, Maren Dirnberger-Hertweck, Sumeet Ambarkhane, Günter Finqerle-Rowson, Kami Maddocks*

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

Johannes Duell,[1] Pau Abrisqueta,[2] Marc Andre,[3] Gianluca Gaidano,[4] Eva Gonzales-Barca,[5] Wojciech Jurczak,[6] Nagesh Kalakonda,[7] Anna Marina Liberati,[8] Kami J. Maddocks,[9] Tobias Menne,[10] Zsolt Nagy,[11] Olivier Tournilhac,[12] Christian Kuffer,[13] Abhishek Bakuli,[13] Aasim Amin,[13] Konstantin Gurbanov[13] and Gilles Salles[14]

[1]Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinik Würzburg, Würzburg, Germany; [2]Department of Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; [3]Centre Hospitalier Universitaire CHU UCL Namur, Namur, Belgium; [4]Division of Hematology, Department of Translational Medicine University of

Correspondence: J. Duell
Duell_J@ukw.de

Received: May 12, 2023.
Accepted: August 23, 2023.
Early view: August 31, 2023.

https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283480

Published under a CC BY license

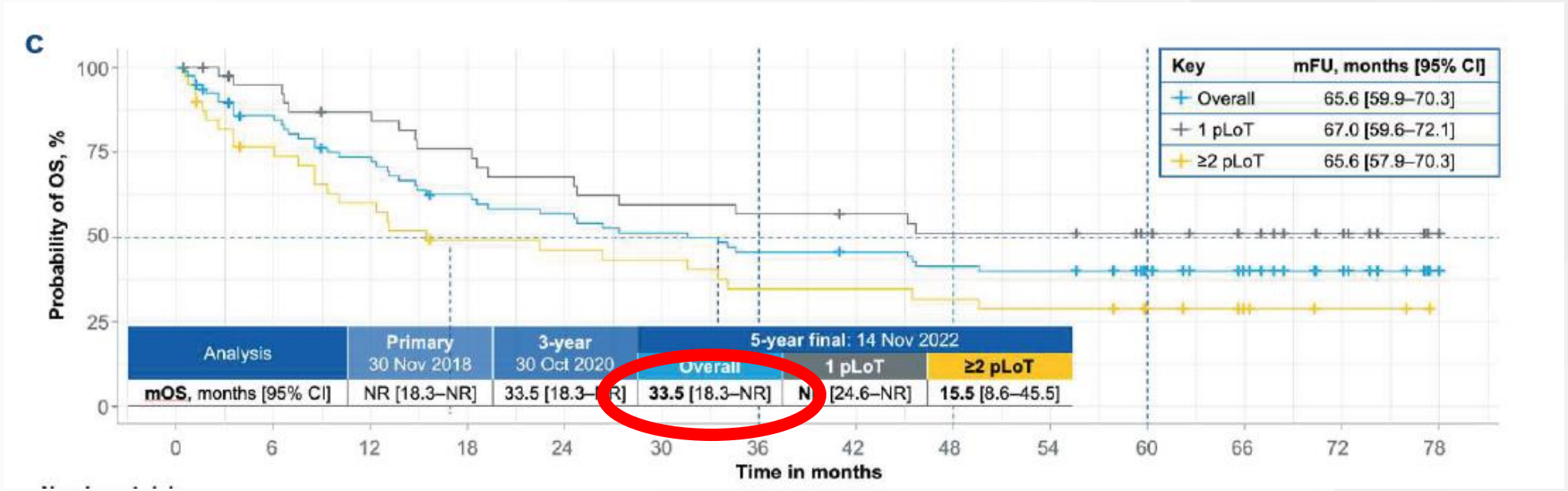
Unimed
Belo Horizonte

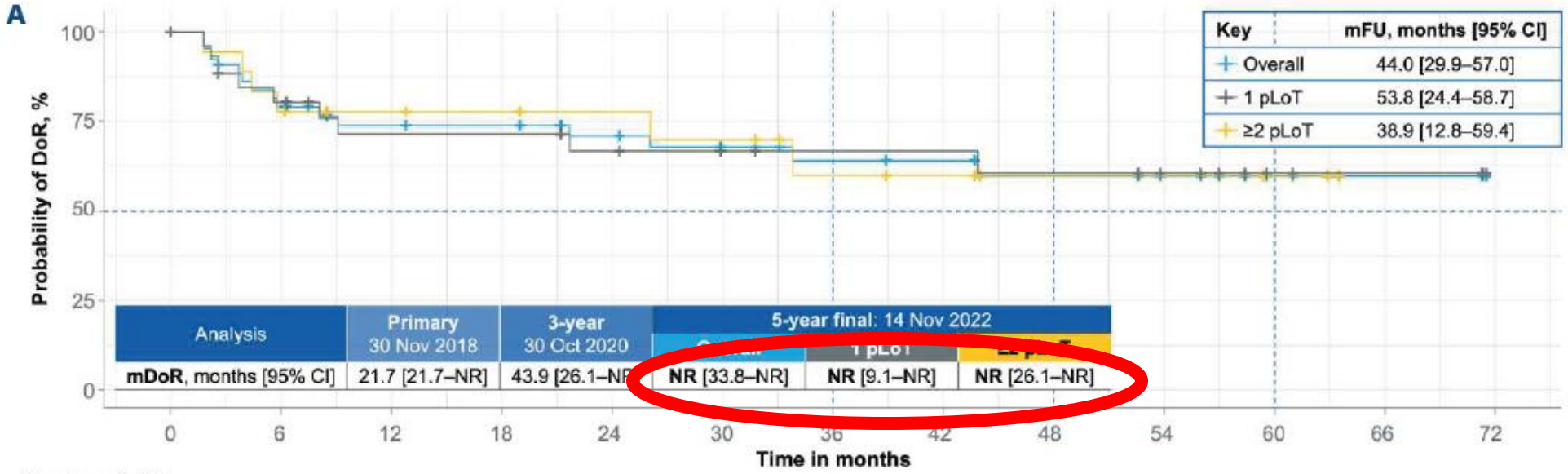
Ensaio clínico fase II

≥18 anos, LDGCB recidivado ou refratário a pelo menos um esquema quimioterápico realizado

81 pacientes foram incluídos na análise de segurança e 80 na análise primária

Tafasitamabe + lenalidomida por até 12 ciclos (28 dias cada), seguido de monoterapia com tafasitamabe até a progressão da doença.


C
Probability of OS, %
100
75
50
25
0
Key
mFU, months [95% CI]
Overall
65.6 [59.9–70.3]
1 pLoT
67.0 [59.6–72.1]
≥2 pLoT
65.6 [57.9–70.3]
Analysis
Primary
30 Nov 2018
3-year
30 Oct 2020
5-year final: 14 Nov 2022
Overall
1 pLoT
≥2 pLoT
mOS, months [95% CI]
NR [18.3–NR]
33.5 [18.3–NR]
33.5 [18.3–NR]
[24.6–NR]
15.5 [8.6–45.5]
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72
78
Time in months


A
Probability of DoR, %
100
75
50
25
0
Key
mFU, months [95% CI]
Overall
44.0 [29.9–57.0]
1 pLoT
53.8 [24.4–58.7]
≥2 pLoT
38.9 [12.8–59.4]
Analysis
Primary
30 Nov 2018
3-year
30 Oct 2020
5-year final: 14 Nov 2022
mDoR, months [95% CI]
21.7 [21.7–NR]
43.9 [26.1–NR]
NR [33.8–NR]
NR [9.1–NR]
NR [26.1–NR]
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72
Time in months

Análise clínica

- Sem grupo controle ou randomização
  - Estudos fase II não possibilitam mudanças de condutas clínicas

- 50% dos pacientes com apenas uma linha de tratamento prévio
- 92% ECOG 0 ou 1
- 49% IPI ≤ 2

- Eventos adversos significativos
  - Neutropenia grau 3-4: 48%
  - 51% com eventos adversos graves
  - 25% descontinuaram por toxicidade

Unimed
Belo Horizonte

Análise clínica

- Registro com termo de compromisso

Detalhe do Produto: MINJUVI					
Nome do Produto	MINJUVI	**Complemento da Marca**		**Número do Processo**	25351.428102/2022-51
Número da Regularização	125760039	**Data da Regularização**	10/07/2023	**Vencimento da Regularização**	07/2026
Empresa Detentora da Regularização	UNITED MEDICAL LTDA	**CNPJ**	68.949.239/0001-46	**AFE**	1.02.576-2
Princípio Ativo	TAFASITAMABE			**Categoria Regulatória**	Biológico

R1 09/11/2023

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas – GGBIO

Incertezas e limitações sobre efeitos favoráveis

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - MHT

Busca sistemática na base de registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov

Filtros aplicados: Estudos ativos, em fase de recrutamento e ainda não recrutando, de Fase 3

Termos de busca: "Diffuse Large B-Cell Lymphoma", "DLBCL", "Large B-Cell Lymphoma"

Resultados da Busca Sistemática

- 41 estudos clínicos de fase 3 com status ativo identificados
- Ativos, não recrutando: 15 estudos
- Recrutando: 23 estudos
- Ainda não recrutando: 3 estudos
- Primeira linha: 24 estudos
- Recidivado/Refratário: 17 estudos

Classe Terapêutica

- Anticorpos monoclonais: 12 estudos
- Anticorpos biespecíficos: 6 estudos
- Conjugados anticorpo-droga (ADCs): 5 estudos
- Inibidores de BTK: 3 estudos
- Imunomoduladores: 5 estudos
- Terapias combinadas: 9 estudos

Unimed Belo Horizonte

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - MHT

Tecnologias **com Registro na ANVISA** para LDGCB R/R

Nome Comercial	Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Status de Desenvolvimento para LDGCB R/R não elegível para TCTH	Aprovação ANVISA
Minjuvi®	Tafasitamabe	Anticorpo monoclonal anti-CD19	Combinado com lenalidomida para LDGCB R/R, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis para TCTH autólogo	Sim
Polivy®	Polatuzumabe vedotina	ADC anti-CD79b	Combinado com bendamustina e rituximabe para LDGCB R/R após ≥2 terapias prévias	Sim
Yescarta®	Axicabtagene ciloleucel	CAR-T (anti-CD19)	LDGCB R/R após ≥2 terapias prévias; Nova indicação (Jan/2024): LDGCB que recidivou dentro de 12 meses ou refratário à quimioimunoterapia de primeira linha	Sim
Kymriah®	Tisagenlecleucel	CAR-T (anti-CD19)	LDGCB R/R após ≥2 terapias prévias	Sim
Revlimid®	Lenalidomida	Imunomodulador	Usado em combinação com tafasitamabe	Sim
Epkinly®	Epcoritamabe	Biespecífico (CD20/CD3)	Fase 3 em andamento (EPCORE DLBCL-1): comparando com quimioterapia em LDGCB R/R não elegível para TCTH	Sim

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - MHT

Tecnologias **sem registro na ANVISA** para LDGCB R/R

Nome Comercial	Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Status de Desenvolvimento para LDGCB R/R não elegível para TCTH	Aprovação em Outras Agências
Columvi®	Glofitamabe	Biespecífico (CD20/CD3)	Fase 3 em andamento: combinado com GemOx versus R-GemOx em LDGCB R/R	FDA e EMA
Zynlonta®	Loncastuximabe tesirina	ADC anti-CD19	Fase 3 em andamento (LOTIS-5): mesmo alvo do tafasitamabe (CD19)	FDA e EMA
-	SHR-A1912	ADC	Fase 3 em andamento: combinado com R-GemOx versus R-GemOx em LDGCB R/R	Não
-	Zilovertamab vedotina	ADC anti-ROR1	Fase 3 em andamento: avaliação em LDGCB	Não

Unimed Belo Horizonte

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - MHT

Tafasitamabe: Resultados não disponíveis

- Aprovação baseada em estudo L-MIND (fase 2, braço único, 81 pacientes)
- Estudo B-MIND (fase 3, comparador ativo) finalizado em Junho de 2024, resultados ainda não publicados
- Estudos firmMIND e frontMIND em andamento, conclusão prevista para 2026-2027
- Registro na ANVISA com termo de compromisso

Cenário Terapêutico em Rápida Evolução

- Múltiplos anticorpos biespecíficos e ADCs em fase avançada de desenvolvimento
- Maioria das tecnologias sendo avaliada em estudos randomizados

Unimed Belo Horizonte

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - MHT

Incertezas para Incorporação

- Ausência de comparações diretas entre tafasitamabe e as alternativas disponíveis
- Avaliações econômicas permeadas de incertezas em um cenário sem alteração de evidências desde a UAT 137
- Posicionamento ideal no algoritmo terapêutico ainda indefinido

Unimed
Belo Horizonte

UAT 165

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

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

40ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

27/05/2025

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Protocolo:** 2025.2.000259
- **Proponente:** UNITED MEDICAL LTDA
- **Nº UAT:** 165
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Tafasitamabe em combinação com lenalidomida
- **Indicação de uso:** Em combinação com lenalidomida, seguida de monoterapia com Tafasitamabe, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Diversos esquemas quimioterápicos, que podem incluir imunoterapias, entre eles, a combinação polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe.
- **OBS**:

1) Trata-se de uma ressubmissão - a primeira ocorreu em 2024, com recomendação final desfavorável.

2) Trata-se de uma combinação de medicamento injetável (TAFA) com medicação oral (Lenalidomida). A Lenalidomida não possui cobertura no Rol para essa indicação. Por essa razão essa combinação de tecnologias está sendo analisada para fins de incorporação. Já o Tafasitamabe, por ser injetável, estaria coberto, não fosse por estar indicado em bula somente associado à Lenalidomida para a indicação proposta.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O uso de tafasitamabe, em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamabe, 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?

P (população)	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo
I (intervenção)	Tafasitamabe em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamabe
C (comparadores)	Sem restrição
O (desfecho)	Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Taxa de resposta Objetiva (TRO), Eventos adversos (EA) e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos

- Estudos incluídos no RAC:

  - **ECR L-MIND**: foram três publicações analisadas — Salles et al. (2020), Duell et al. (2021) e Duell et al. (2024) — trata-se de ensaio clínico fase II, aberto, multicêntrico e de braço único, que avaliou a combinação de tafasitamabe, 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). **Duell et al. (2024)**: estudo de seguimento de 5 anos do L-MIND , n=80, trata-se da mesma população sob acompanhamento sem entrada de novos participantes.

  - **CÓRDOBA ET AL. 2022**: Diante da ausência de ECR de comparação direta (head-to-head) entre a combinação tafasitamabe e lenalidomida com as tecnologias disponíveis na saúde suplementar, foi incluído um estudos de comparação indireta utilizando a metodologia MAIC (matching-adjusted indirect comparisons - comparação indireta ajustada por correspondência).

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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
NA	**Córdoba, 2022**	NA	Revisão sistemática com MAIC	Pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) recidivado/refratário inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco (n=329) 4 estudos comparadores para 3 regimes baseados em rituximabe (POLA+BR, BR, R-GEMOX)	Tafasitamabe + Lenalidomida (TAFA + LEN) - TAFA: 12 mg/kg intravenoso, ciclos de 28 dias - LEN: 25 mg/dia oral, dias 1–21 de cada ciclo, até 12 ciclos - Após 12 ciclos, TAFA era mantido em monoterapia até progressão da doença (n=80)	**- Polatuzumabe vedotina + Bendamustina + Rituximabe (POLA+BR)** **40 pacientes no braço POLA + BR e 40 pacientes no braço BR** **- Bendamustina + Rituximabe (BR)** **120 pacientes (população total reportada para análise de eficácia)** **- Rituximabe + Gemcitabina + Oxaliplatina (R-GEMOX)** **49 pacientes**	- Sobrevida global (SG) - Sobrevida livre de progressão (SLP) - Duração da resposta (DOR) - Taxa de resposta objetiva (TRO) - Taxa de resposta completa (TRC) Mediana de acompanhamento: 42,7 meses	<u>Critérios Inclusão:</u> - Adultos (≥18 anos) - DLBCL recidivado/refratário após 1 a 3 linhas de tratamento prévio (incluindo terapia anti-CD20) - Inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco - ECOG PS 0–2 <u>Critérios de exclusão:</u> - Estudos retrospectivos não foram considerados para comparação - Critérios específicos variavam conforme o estudo comparador, mas, em geral, excluíam pacientes com doenças concomitantes graves, expectativa de vida inferior a 3 meses e ausência de exposição prévia a anti-CD20 nos comparadores, quando aplicável	- Estudo financiado pela Incyte Biosciences International Sàrl, Morges, Suíça. - Apoio adicional e colaboração: MorphoSys AG.

RESULTADOS

Estudo (Autor, ano)	Taxa de Resposta Objetiva (TRO)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Sobrevida Global (SG)	Eventos adversos	Eventos Adversos Grau 3	Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)
L-MIND [Duell, 2024] [10]	**ORR: 57,5% (46/80; IC 95%: 45,9-68,5)** **Taxa de resposta completa (CR): 41,3% (n=33)** **Taxa de resposta parcial (PR): 16,3% (n=13)** <u>Subgrupos:</u> 1 linha prévia: ORR 67,5% (52,5% CR) ≥2 linhas prévias: ORR 47,5% (30% CR)	**Mediana: 11,6 meses (IC 95%: 5,7-45,7)** <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)	**Mediana: 33,5 meses (IC 95%: 18,3-NR)** <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)	**91,4% dos pacientes tiveram algum EA**	**64,2% tiveram EA grau ≥3**	**Não avaliado**

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

RESULTADOS

Estudo (Autor, ano)	TRO	SLP	SG	QVRS
RS com MAIC [Córdoba, 2022]	**TAFA + LEN vs. POLA+BR:** OR 0.68 (0.25, 1.86) [0.450] **TAFA + LEN vs. BR:** OR 1.59, 95% IC 0.94, 2.69; p = 0.086 **TAFA + LEN vs. R-GEMOX** OR 1.42, 95% IC 0.46, 4.38; p = 0.543	**TAFA + LEN vs. POLA+BR:** HR 0.39 (0.14, 1.06) [0.065] **TAFA + LEN vs. BR:** HR 0.39, 95% IC 0.29, 0.53; p<0.001* **TAFA + LEN vs. R-GEMOX** HR 0.59, 95% IC 0.30, 1.17; p = 0.133	**TAFA + LEN vs. POLA+BR:** HR 0.41 (0.19, 0.90) [0.026]* **TAFA + LEN vs. BR:** HR 0.39, 95% IC 0.18, 0.82; p = 0.014* **TAFA + LEN vs. R-GEMOX** HR 0.55, 95% IC 0.28, 1.06; p = 0.073	Não avaliado

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

QUALIDADE METODOLÓGICA

- O **EC L-MIND** apresentou 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)** apresentou 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**.

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

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

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

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

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Certainty assessment							№ de pacientes	Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção		
Incidência de Eventos adversos									
1	Ensaio clínico fase II	muito grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	Duell (2024): 91,4% tiveram algum EA Duell (2021): 53,1% dos pacientes tiveram pelo menos um evento grave 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.	⨁⨁◯◯ **Baixa[a]**	IMPORTANTE
Eventos Adversos Grau 3									
1	Ensaio clínico fase II	muito grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	Duell (2024): ; 64,2% tiveram EA grau ≥3	⨁⨁◯◯ **Baixa[a]**	IMPORTANTE

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

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

- A certeza da evidência foi considerada baixa em todos os domínios analisados, tendo em vista que os PARECERISTAS classificaram o risco de viés do estudo L-MIND como muito grave, adotando a ferramenta ROBINS-I como referência no sistema GRADE.

AGÊNCIAS DE ATS

- Conitec: até o momento, não avaliada.
- PBS, Austrália: recomendação favorável.
- HAS, França: recomendação favorável.
- NICE, Reino Unido: recomendação desfavorável.
- SMC, Escócia: recomendação desfavorável.
- CDA, Canadá: recomendação desfavorável.

Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade

- **Comparadores:** Pola-BR (Polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe)

  R-GemOx (Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina)

  Car-T (Axicabtageno ciloleucel) – somente no cenário alternativo

Os comparadores POLA-BR e R-GemOx são adequados e possuem cobertura obrigatória na saúde suplementar. No entanto, Car-T não tem cobertura na saúde suplementar e, por isso, o cenário alternativo foi desconsiderado.

Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Horizonte temporal:** 3 anos (cenário base) e 20 anos (cenário alternativo)

  O horizonte de 3 anos adotado no cenário base do proponente não é adequado por ser insuficiente para captar os custos e benefícios da tecnologia. No entanto, o proponente apresentou uma análise de cenário com horizonte de 20 anos, o qual se aproxima de um horizonte de tempo de vida, que é o horizonte recomendado para a análise proposta.

- **Razão de custo-utilidade incremental:** Dominante quando comparado ao Pola-BR

  R$130.423 por QALY ganho vs R-GemOx

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- A avaliação econômica apresentada na submissão anterior do proponente em 2024 (UAT 137) e a atual (UAT 165) baseou-se no mesmo modelo econômico de sobrevida particionada, porém obtiveram resultados significativamente diferentes.

- A diferença dos parâmetros de eficácia dos comparadores entre a duas submissões se deveu ao fato de que na atual submissão (UAT 165), para os comparadores Pola-BR e R-GemOx, as curvas de SLP e SG foram obtidas do estudo RE-MIND2, enquanto na submissão anterior (UAT 137) o proponente utilizou o estudo de Cordoba et al., 2022.

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- O proponente justifica a mudança da fonte dos dados de eficácia dos comparadores pelo fato do estudo de Cordoba et al. 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 às do estudo de Cordoba. Assim não está claro porque o estudo RE-MIND-2 foi utilizado quando ele foi selecionado pelo proponente apenas como referência adicional na sua avaliação clínica.

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- Além disso, as curvas de SLP e SG foram obtidas de diferentes estudos para a intervenção (L-MIND) e comparadores (RE-MIND2), o que não é metodologicamente adequado e agrega limitações e incertezas adicionais.

- Os dados de eficácia são baseados em estudos classificados como de baixo nível de certeza, o que gera incerteza sobre a validade externa dos resultados.

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- Outro ponto importante é sobre o pressuposto adotado pelo proponente de que 100% dos pacientes fariam uso de epcoritamabe como tratamento subsequente a um custo de R$ 1,8 milhão por paciente no momento da progressão baseando-se em opinião de especialista, sem apresentar evidências que corroborem este pressuposto.

- A inclusão destes custos é em grande parte a responsável pela dominância do tafasitamabe + lenalidomida observada na análise do proponente.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População alvo:** Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 722 pacientes

- **Comparadores:** Pola-BR (Polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe)

R-GemOx (Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina)

R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina)

R-ICE (rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo)

Inclusão de R-DHAP e R-ICE e exclusão do Car-T que não tem cobertura no Rol.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **Cenários:** mantido o market share proposto na submissão anterior (UAT 137)

	Tafasitamabe+lenalidomida	POLA-BR	R-Gemox	R-DHAP	R-ICE
Ano 1	7,0%	7,0%	12,9%	30,1%	43,0%
Ano 2	12,0%	12,0%	11,4%	26,6%	38,0%
Ano 3	17,0%	17,0%	9,9%	23,1%	33,0%
Ano 4	21,0%	21,0%	8,7%	20,3%	29,0%
Ano 5	25,0%	25,0%	7,5%	17,5%	25,0%

Após aplicação do market share estima-se que 119 pacientes em média por ano fariam o uso da tecnologia em caso de incorporação.

- **Impacto orçamentário incremental:** R$ 479,3 milhões em 5 anos, média anual de R$ 95,9 milhões

Considerações sobre AIO

- Na AIO apresentada pelo proponente na submissão passada (UAT 137), o impacto incremental em cinco anos foi estimado em R$ 323,6 milhões. Na ocasião, o proponente apresentou um recurso à decisão de não incorporação pela ANS no qual apresentou uma nova análise de impacto orçamentário em que a estimativa em cinco anos foi reduzida para R$ 27,7 milhões.

- Na proposta atual (UAT 165), o impacto incremental em cinco anos foi estimado pelo proponente em R$ 25,4 milhões. A redução do impacto orçamentário incremental observada nas análises apresentadas pelo proponente se devem majoritariamente à inclusão dos custos dos tratamentos subsequentes nas análises (epcoritamabe).

Considerações sobre AIO

- A análise atual dos pareceristas não incluiu custos de tratamentos subsequentes dada a incerteza quanto a esses custos. 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.

CONCLUSÃO

- A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tafasitamabe em combinação com lenalidomida 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 foi baseada em:

✓ Um único ensaio clínico de fase II (L-MIND), aberto e de braço único/sem grupo comparador, que apresentou risco crítico de viés com certeza da evidência baixa para todos os desfechos clinicamente relevantes, o que reduz o nível de robustez metodológica; e

✓ Uma revisão sistemática com MAIC que apresentou falhas metodológicas, ausência de um comparador único entre os estudos, sendo avaliada pelo AMSTAR-II como criticamente baixa.

- Há escassez de estudos que confirmem a superioridade da combinação de tafasitamabe com lenalidomida, em relação a outras alternativas terapêuticas para a indicação proposta.

CONCLUSÃO

- A avaliação econômica mostrou uma razão de custo-utilidade incremental de R$ 130.423 no cenário com horizonte temporal de 20 anos, com o tafasitamabe comparado ao R-GemOx, mas ele se mostrou dominante quando comparado ao Pola-BR. Entretanto, diante da grande incerteza dos parâmetros de eficácia comparativa empregados no modelo devido às limitações do estudo, os resultados do modelo econômico devem ser considerados com cautela

- A reanálise do impacto orçamentário efetuada pelos pareceristas estimou um gasto incremental de R$ 479,3 milhões (média anual de R$ 95,9 milhões) em caso de incorporação de tafasitamabe+lenalidomida, considerando uma difusão de 7% a 25% e média de população elegível de 722 pacientes no período de cinco anos.

DISQUE ANS
0800 701 9656

Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

---

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

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Lista de Presença

40ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar
COSAÚDE

27/05/2025

N°	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
5	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI - NATS - HCFMRP-USP
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BRUCE YASSUHIRO KANO	ELI LILLY
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
12	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
16	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
17	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
18	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON DEFENSORIA PUBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
19	DANIELLE LEÃO CORDEIRO DE FARIAS	A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SP
20	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR - CONSULTORIA A SERVIÇO DA ABRAMGE
21	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
22	FABRIZIO RICCI ROMANO	AMB - ABORLCCF
23	FELIPE DIAS CARVALHO	ABIMED - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE TECNOLOGIA PARA SAÚDE

24	FERNANDO CESAR VICENTE DE PAULA	CMB- CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
25	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
26	FLAVIA TANAKA	ANS
27	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
28	GECIELY MUNARETTO	COFFITO
29	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
30	IRENE RODRIGUES DA SILVA	CUT
31	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
32	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
33	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS
34	LAURA YOLANDA CHIALANZA GARCIA	ELI LILLY
35	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRALE
36	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
37	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FEDERAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
38	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
39	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	ANS
40	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO - MTE
41	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
42	MARTA SUNDFELD	ANS
43	MAURA ALICE SANTOS ROMEO	ABHH
44	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
45	NATÁLIA DIAS BRANDÃO	FENASAÚDE
46	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	CFO
47	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
48	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO COMÉRCIO
49	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
50	SYLVIA ELIZABETH DE ANDRADE PEIXOTO P	LTEIMA BRASIL
51	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
52	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS

53	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).
54	WOLNEY GOIS BARRETO	ABHH