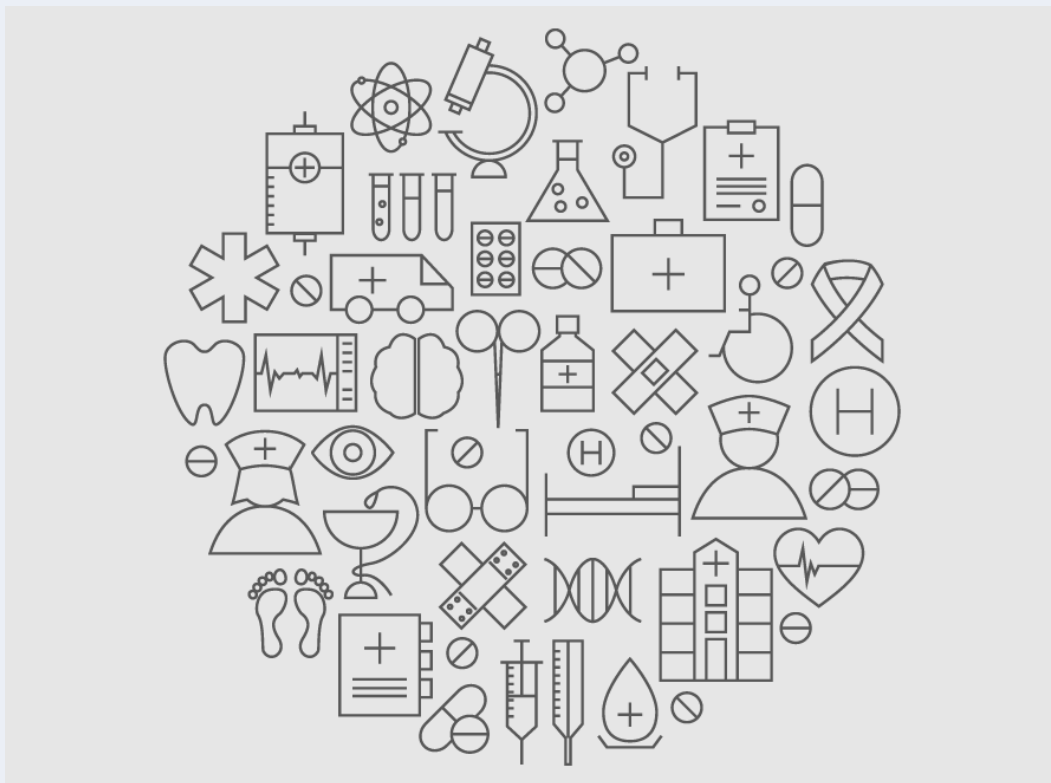


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

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



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto 'Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar', desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

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

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	7
2. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	7
3. RESUMO EXECUTIVO.....	8
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	12
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	14
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
5.2. Tratamento recomendado	15
6. TECNOLOGIA.....	17
6.1. Descrição	17
6.2. Ficha técnica.....	20
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	26
7.1. Pergunta estruturada	26
7.2. Critérios de elegibilidade.....	28
7.3. Busca por evidências	29
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	36
7.5. Resultados	43
7.6 Discussão e conclusões	70
7.7 Elementos pós-texto	74
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	74
8.1 Métodos	75

8.2 Resultados	79
8.3 Discussão e conclusões	80
8.4 Elementos pós-texto	83
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	84
9.1 Métodos	84
9.2 Resultados	91
9.3 Discussão e conclusões	96
9.4 Elementos pós-texto	97
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	99
10.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	99
10.2 Considerações sobre a implementação	102
10.3. Conclusões.....	102
11. REFERÊNCIAS	103
12. ANEXOS.....	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Sumário da avaliação do risco de viés.

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. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 5. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 6. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 7. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 8. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 12. Características do estudo clínico incluído na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 13. Características do estudo de comparação indireta incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, do estudo clínico incluído na análise dos PARECERISTAS

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos de comparação indireta incluídos na análise dos PARECERISTAS

Quadro 16. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS utilizando a ferramenta RoB da Cochrane.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da JBI para estudos quasi-randomizados

Quadro 20. Critérios para avaliação da qualidade metodológica das MAICs incluídas na análise do PARECERISTAS.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto

Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Quadro 27. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 28. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 29. Elementos pós-texto

Quadro 30. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 31. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 38. Elementos pós-texto

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS

LISTA DE ANEXOS

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
2024.2.000204	UAT 137	United Medical LTDA

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não se aplica.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida	
INDICAÇÃO	
Pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo.	
INTRODUÇÃO	
<p>O LDGCB é uma doença agressiva que afeta principalmente idosos, com idade média ao diagnóstico de 66 anos. Entre 25% e 35% dos pacientes apresentam doença recidivada ou refratária, sendo que metade deles não é elegível para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) devido à idade avançada, comorbidades e falta de resposta à quimioterapia de resgate. Isso resulta em significativa redução da qualidade de vida relacionada à saúde. Até recentemente, o tratamento padrão para LDGCB recidivado ou refratário incluía quimioterapia de resgate seguida de TCTH autólogo, limitado a pacientes jovens e saudáveis com boa resposta à quimioterapia. Nos últimos anos, terapias alternativas como terapia por células CAR T e polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe têm sido desenvolvidas como novo padrão de tratamento para pacientes não elegíveis ao TCTH. No contexto da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), medicamentos injetáveis para tratamento de neoplasias são obrigatoriamente cobertos, incluindo regimes como rituximabe, gemcitabina, carboplatina e polatuzumabe vedotina. O tafasitamabe em combinação com lenalidomida surge como uma alternativa para pacientes com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao TCTH, dentro do contexto da saúde suplementar.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>P (população): Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo</p> <p>I (intervenção): MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe</p> <p>C (comparadores): Sem restrição</p>	<p>P (população): pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo</p> <p>I (intervenção): tafasitamabe em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe</p>

<p>O (desfecho): SG, SLP, resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde</p> <p>Tipo de estudo: Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos.</p>	<p>C (comparadores): placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias injetáveis contempladas na saúde suplementar, incluindo o esquema bendamustina + rituximabe + polatuzumabe vedotina.</p> <p>O (desfecho): Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida global (SG) ▫ Sobrevida livre de progressão (SLP) ▫ Eventos adversos graves <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Quaisquer eventos adversos ▫ Taxa de resposta completa (TRC) ▫ Qualidade de vida (QV) <p>Tipo de estudo: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, serão considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>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 sobrevida global (SG) foram de 12,1 meses e 19,6 meses, respectivamente. Tais resultados indicam o benefício clínico de tafasitamabe +</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Há evidências de certeza muito baixa, originadas de um estudo clínico de braço único (L-MIND) avaliando a associação tafasitamabe+lenalidomida. Há incertezas (evidência de certeza muito baixa) sobre os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso e taxa de resposta completa.

<p>lenalidomida. É importante destacar que esse benefício clínico foi mantido ao longo das análises de acompanhamento em longo prazo até a análise final em cinco anos. Em termos de segurança, tafasitamabe + lenalidomida apresentou perfil gerenciável, 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, 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, observou-se resultados significativamente superiores a 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não existem revisões sistemáticas comparando diretamente tafasitamabe + lenalidomida com as tecnologias disponíveis na saúde suplementar. Foram encontrados 3 estudos de comparações indiretas utilizando MAIC, os quais avaliaram tafasitamabe + lenalidomida versus POLA+BR (polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe), BR (bendamustina + rituximabe) e R-PECC (rituximabe + prednisolona+ etoposideo+ chlorambucila+ lomustina). Estes estudos apresentam limitações metodológicas importantes e, por consequência, limitam conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento quanto comparado a outros tratamentos. • O desfecho qualidade de vida não foi avaliado.
--	--

<p>indireta de Messori et al., 2022 entre 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>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –220242000204_PTC - Revisão Sistemática – páginas 05]</p>	
<p align="center">AVALIAÇÃO ECONÔMICA</p>	
<p>O PROPONENTE apresentou a análise de <i>custo-utilidade</i> sob a perspectiva da saúde suplementar em um horizonte temporal de 20 anos. O custo incremental do tafasitamabe + lenalidomida foi de R\$ 39.396 em comparação com POLA-BR; de R\$ 199.165,00 em comparação com R-Gemox; de R\$ 256.563,00 em comparação com R-DHAP; e de R\$ 259.481,00 em comparação com R-ICE.</p> <p>O PROPONENTE considerou o resultado frente a POLA-BR custo-efetivo, ao passo que os demais regimes baseados em rituximabe mostraram efetividade inferior àquela estimada para tafasitamabe + lenalidomida.</p>	
<p align="center">IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</p>	
<p align="center"><i>PROponente</i></p>	<p align="center"><i>Pareceristas</i></p>
<p>Por meio de uma abordagem epidemiológica, o PROPONENTE estimou uma população média anual de 825 pessoas elegíveis. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de tafasitamabe + lenalidomida foi de R\$ 323.595.779,00 (média anual de R\$ 64.719.155,60) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e <i>market share</i> alvo de 25% no quinto ano.</p>	<p>Por meio de uma abordagem epidemiológica, estimou-se uma população média anual de 727 pessoas elegíveis. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de tafasitamabe associado a lenalidomida foi de R\$ 182.857.723,08 (média anual de R\$ 36.571.544,62) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e <i>market share</i> progressivo, variando de 7% no primeiro ano até 25% no quinto ano. As limitações da análise envolvem as incertezas na estimativa populacional, <i>market share</i> e duração de tratamento.</p>

	As conclusões do ponto de vista econômico são similares às apresentadas do PROPONENTE.
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
PROponente	PARECERISTAS
<p>“As agências de ATS do Canadá, Escócia e Reino Unido avaliaram MINJUVI® (tafasitamabe) entre 2022 e 2023, entretanto, todas as agências recomendaram pela não incorporação do medicamento em seus respectivos sistemas de saúde. Por outro lado, a Espanha e a província canadense Québec cobrem o uso dessa terapia.”</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – páginas 22]</i></p>	<p>O MINISTERIO DE SANIDAD da Espanha e o INESSS (Canadá-Quebec) recomendaram a incorporação da associação tafasitamabe e lenalidomida.</p> <p>As agências CADTH (Canadá), NICE (Inglaterra), SMC (Escócia) não recomendaram a incorporação da tecnologia até o momento.</p> <p>A CONITEC e a PBAC (Austrália) não avaliaram a tecnologia até o momento.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
PROponente	PARECERISTAS
<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><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – páginas 5]</i></p>	<p>Com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico braço único, os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida são incertos para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo.</p> <p>A estimativa de impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 182.857.723,08 no cenário projetado com a incorporação do tafasitamabe.</p>

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 3. 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 ao TCTH autólogo.

O que é linfoma difuso de grandes células B e como ele é tratado?

- O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é um câncer no sangue e que surge no sistema linfático, uma rede de pequenos vasos e gânglios.
- É o tipo mais frequente de linfoma não Hodgkin B e constitui cerca de 30 - 40 % dos linfomas; sendo que sua incidência aumenta com a idade.
- A causa é a alteração de alguns dos genes que controlam o desenvolvimento dessas células tumorais.
- Os tratamentos incluem geralmente a quimioterapia, radioterapia, anticorpos monoclonais e transplante de células-tronco.
- 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 um conjunto de dados provenientes de diferentes estudos (revisão sistemática), bem como uma avaliação dos custos desta nova medicação.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Um estudo clínico avaliou a associação dos medicamentos tafasitamabe e lenalidomida para o tratamento linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário não elegíveis ao TCTH autólogo. A certeza nos resultados desse estudo foi avaliada e considerada muita baixa devido às limitações nos métodos do estudo, incluindo 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. Não há dados avaliando os efeitos do tratamento na melhora da qualidade de vida do indivíduo. 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.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o tipo mais comum de linfoma e é uma forma de linfoma não-Hodgkin (LNH), representando entre 25% e 30% de todos os linfomas desse tipo. De uma forma geral, os linfomas são uma neoplasia que acomete os linfócitos no sistema linfático, podendo surgir a partir de linfócitos B ou T, ou ainda de células natural killer (NK). (1)

O LDGCB é uma doença heterogênea que apresenta subtipos com características moleculares, manifestação clínica e evolução distintos, sendo geralmente uma doença agressiva. (2,3) Grande parte dos pacientes com LDGCB apresenta massa tumoral de crescimento rápido que acomete um ou mais linfonodos (linfadenopatia). As regiões extranodais também podem ser acometidas em cerca de 50% dos casos. O trato gastrointestinal é o de maior ocorrência, entretanto, qualquer órgão pode ser local primário de desenvolvimento da doença. De fato, linfadenopatia é o sintoma mais comum no LDGCB (cerca de 70% dos casos), e os pacientes podem também apresentar febre, perda de peso e suores noturnos (chamados sintomas B), além de outros sintomas relacionados ao acometimento de outros órgãos. (1,4,5) A medula óssea pode estar sendo afetada pela doença, o que implica em pior prognóstico. (4)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – páginas 13]

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Segundo dados estimados pelo GLOBOCAN, globalmente, a taxa ajustada de incidência de LNH para 2022 foi de 5,6 novos casos por 100 mil habitantes, o que representa 553.389 novos casos no ano. Ainda, a taxa ajustada de mortalidade para o mesmo ano foi de 2,4 óbitos por 100 mil habitantes, (250.679 óbitos). (7) No Brasil, Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 12.040 novos casos de LNH para 2024, o que representa uma taxa de 5,57 novos casos por 100 mil habitantes para a população total. (8) Em análise de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIASUS), entre 2018 e 2017, dos 70.850 pacientes diagnosticados com linfomas, 73% apresentavam LNH (n=51.565/70.850) e 55% (n=39.012/70.850) apresentavam LDGCB. (10)

Ainda, a literatura aponta que entre 20% a 25% dos pacientes com LDGCB recidivam ou são refratários primários a doença avançada e entre 5% e 10% apresentam doença em estágio limitado. Desses pacientes, 50% não são candidatos ao TCTH, sendo os principais motivos para a não elegibilidade a idade avançada, presença de comorbidades e a falta de controle da doença com outros tratamentos. (3)

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Linfoma Difuso de Grandes Células B, publicado em 2014, o diagnóstico do LDGCB é realizado através de biópsia tumoral, seguida de exame imuno-histoquímico ou citometria de fluxo. Esses exames têm como função identificar os antígenos de linfócitos B (CD 19, 20, 22 e 79a), CD 45 e IgM de superfície (11). Ainda, recomenda-se que o paciente seja submetido aos seguintes exames para sua avaliação inicial e também de extensão da doença: hemograma completo com contagem de plaquetas e reticulócitos, exame físico, teste de Coombs, beta-2-microglobulina, desidrogenase láctica séricas, exame sorológico para hepatite B e C e para HIV, biópsia de medula, exame do líquido em casos selecionados, tomografia computadorizada tóraco-abdômino-pélvica e/ou tomografia por emissão de pósitrons. (11)

O Guideline National Comprehensive Cancer Network (NCCN), publicado em 2024, e, portanto, a recomendação mais recente na área, sinaliza que o Sistema Ann Arbor de estadiamento com modificação de Lugano deve ser utilizado para classificar os pacientes com LDGCB. (12) O estadiamento da doença define sua localização e extensão, além de sugerir informações relacionadas ao prognóstico e promover uma base para que se possa comparar a resposta ou progressão da doença.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – páginas 13 a 15]

5.2. 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 + ciclatina (DHAP), etopoídeo, metilprednisolona, citosina arabinosídeo e platina (ESHAP), etoposídeo, vinicristina, ciclofosfamida e doxorubicina (EPOCH), isofosfamida, carboplatina e etoposídeo (ICE) ou mesna, isofosfamida, mitoxantrona e etoposídeo (MINE). (11) 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. (11) O TCTH autólogo é recomendado para pacientes com recidiva sensível à quimioterapia de 2ª linha, e aptos ao procedimento. (11) Destaca-se que esse documento não faz recomendações específicas para pacientes inelegíveis ao TCTH.

O *guideline* do NCCN publicado em 2024, 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 a combinação entre polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe ou o uso de tafasitamabe.

Até um passado recente, o padrão de tratamento de pacientes com LDGCB recidivado ou refratário era baseado em quimioterapia de resgate em alta dose e TCTH autólogo. Sendo esse último reservado apenas uma pequena parte dos pacientes jovens e hígidos e com resposta a quimioterapia de resgate. Ao longo dos últimos anos, algumas alternativas terapêuticas foram desenvolvidas e foi implementado um novo padrão de tratamento para pacientes com LDGCB recidivados ou refratários não elegíveis ao TCTH. Dentre essas terapias está a terapia por células CAR T, que apesar de poder oferecer respostas duráveis, é limitada por sua toxicidade (principalmente neurológica, imunodeficiência persistente por muitos anos e relacionada à síndrome de liberação de citocina que podem ser eventos adversos [EAs] graves difíceis de serem tolerados por idosos), pela dificuldade de acesso causada entre o tempo necessário para seu preparo e a necessidade do paciente que muitas vezes apresenta doença progressiva com demanda de tratamento imediata, além dos custos. Adicionalmente, há a necessidade de centros especializados para infusão e seu uso acaba sendo restrito a pacientes selecionados. (19–21) Vale citar que o manejo dos EAs do tratamento com células CAR T e bioespecíficos (terceira linha) é realizado com tocilizumabe, que possui alto custo o que dificulta o seu acesso e encarece o tratamento com essas duas terapias. (22,23) Outra terapia recém desenvolvida e recomendada como regime preferencial no NCCN é polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe. (12,19). Entretanto, seu uso é limitado por EAs importantes como neuropatia periférica, que acometeu mais de 40% dos pacientes do estudo da intervenção e infecções de grau 3 ou 4 presentes em 23,1% dos pacientes do estudo. (24) Além disso, a reexposição ao rituximabe em segunda linha pode não trazer ganhos ao tratamento visto que já foi demonstrado que as células B perdem a expressão de CD20 após exposição à terapia anti-CD20. (25–29)

No contexto da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), medicamentos injetáveis para o tratamento de neoplasias possuem cobertura obrigatória (30). Assim, sabe-se que pacientes com LDGCB recidivados ou refratários não elegíveis ao TCTH podem receber regimes quimioterápicos compostos por rituximabe, gemcitabina, carboplatina, bendamustina, doxorubicina, dentre outros, além de polatuzumabe vedotina, que apesar de estar listada dentre as opções preferencialmente recomendadas por *guideline* internacional recente, possui as limitações citadas acima. Assim, pode-se afirmar que tais pacientes são subtratados com terapias que já não são mais recomendadas por não representarem o melhor tratamento disponível atualmente ou por limitações de segurança. (12,24)

6. TECNOLOGIA

6.1. Descrição

MINJUVI® (tafasitamabe) é um anticorpo monoclonal 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, 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.

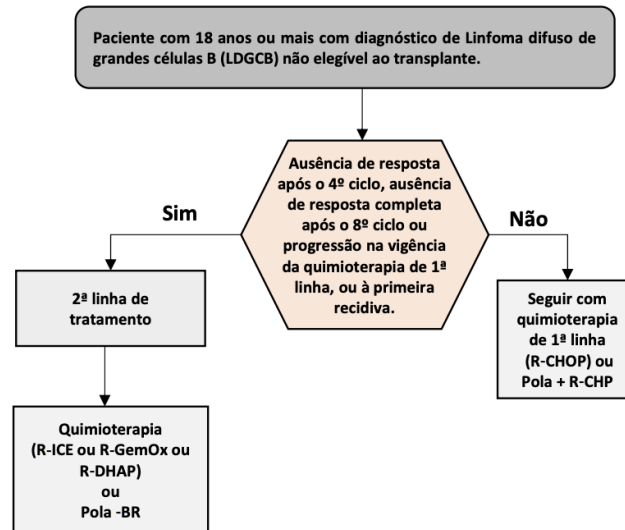
MINJUVI® (tafasitamabe) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2023. (31,32) No cenário internacional, MINJUVI® (tafasitamabe) foi aprovado em 2021 pelo European Medicines Agency (EMA), e em 2020 pelo Food and Drug Administration (FDA) sob o nome de Monjuvi® (tafasitamabe), para a mesma indicação proposta no Brasil. (33,34)

MINJUVI® (tafasitamabe) é um anticorpo monoclonal com porção FC aprimorada cujo alvo é o antígeno CD19, expresso na superfície de linfócitos B imaturos e maduros, atuando como mediador da lise destes linfócitos, que é promovida por células efectoras imunitárias, como células NK, células T $\gamma\delta$ e fagócitos, e por indução direta de apoptose. A região FC aprimorada proporciona acentuação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos da fagocitose celular. (32)

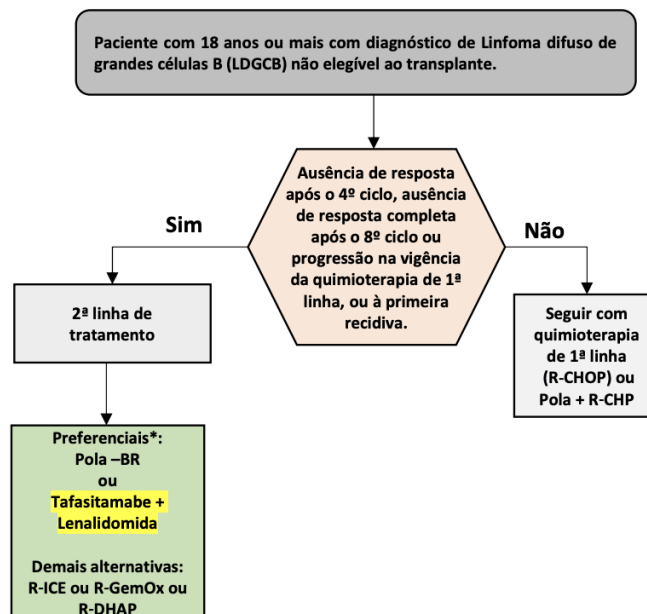
O tratamento com MINJUVI® (tafasitamabe) deve ser feito por um profissional da saúde com experiência em oncologia/hematologia, e a dose recomendada é de 12 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa. As cápsulas de lenalidomida devem ser autoadministradas na dose inicial recomendada de 25 mg, diariamente nos dias um a 21 de cada ciclo, podendo ser ajustadas de acordo com a bula do medicamento. O tratamento de MINJUVI® (tafasitamabe) associado à lenalidomida deve ser interrompido após um máximo de doze ciclos, recebendo tafasitamabe como agente único nos dias um e 15 de cada ciclo de 28 dias (interromper em caso de progressão de doença ou toxicidade inaceitável). (32)

O PROPONENTE apresentou o fluxograma para o uso de tafasitamabe + lenalidomida seguido por monoterapia em pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo, e onde a terapia seria indicada.

Linha de Cuidado Atual



Linha de Cuidado Sugerida



Adaptado de: 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. Considerando informações do painel de especialistas.

*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.

R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona

Pola+R-CHP: polatuzumabe vedotina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona

R-ICE: rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo

R-GemOx: rituximabe, gencitabina e oxaliplatina

R-DHAP: rituximabe, dexametasona, cisplatina e citarabina

Pola-BR: polatuzumabe vedotina, bendamustina, rituximabe

6.2. Ficha técnica

Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	MEDICAMENTO
2	Princípio ativo	tafasitamabe
3	Nome comercial	MINJUVI®
4	Fabricante	Knight Therapeutics Inc.
5	Detentor do registro	United Medical LTDA
6	Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> • Pó para Solução para Infusão 200 mg (pó concentrado) • Caixa contendo um frasco de 200 mg de pó concentrado por frasco (40 mg/mL após reconstituição)
7	Indicação aprovada na Anvisa	<p>MINJUVI® é 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 LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT).</p> <p>(Bula https://consultas.anvisa.gov.br/?_cf_chl tk=gj2fUwuFm22Fww3abJPdVKRycLyl4ciZAUqIlgRCxuw0-1689009311-0-gaNycGzNC2U#/bulario/q/?nomeProduto=minjuvi)</p>
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	<p>O medicamento é indicado em combinação com lenalidomida, 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.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 21].</i></p>
9	Posologia e forma de administração	<p>A dose recomendada de MINJUVI® é de 12 mg por kg de peso corporal administrada como uma infusão intravenosa de acordo com o seguinte esquema:</p> <p>-Ciclo 1: infusão nos dias 1, 4, 8, 15 e 22 do ciclo.</p> <p>-Ciclos 2 e 3: infusão nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo.</p>

		<p>-Ciclo 4 até progressão da doença: infusão nos dias 1 e 15 de cada ciclo. Cada ciclo tem 28 dias.</p> <p>Além disso, os pacientes devem autoadministrar as cápsulas de lenalidomida na dose inicial recomendada de 25 mg diariamente nos dias 1 a 21 de cada ciclo. A dose inicial e a dosagem subsequente podem ser ajustadas de acordo com a bula da lenalidomida. A associação de MINJUVI® mais lenalidomida é administrada até doze ciclos.</p> <p>O tratamento com lenalidomida deve ser interrompido após um máximo de doze ciclos de associação terapia. Os pacientes devem continuar a receber infusões de MINJUVI® como agente único nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p>Pré-medicação recomendada: deve ser administrada uma pré-medicação para reduzir o risco de reações relacionadas com a infusão 30 minutos a 2 horas antes da infusão de tafasitamabe. Para pacientes que não tenham reações relacionadas com a infusão durante as primeiras 3 infusões, a pré-medicação é opcional para as infusões subsequentes. A pré-medicação pode incluir antipiréticos (por exemplo, paracetamol), bloqueadores do receptor H1 da histamina (por exemplo, difenidramina), bloqueadores do receptor H2 da histamina (por exemplo, cimetidina), ou glicocorticoides (por exemplo, metilprednisolona).</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/?_cf_chl tk=gj2fUwuFm22Fww3abJPdVKRycLyl4cIZAUqIgRCxuw0-1689009311-0-gaNycGzNC2U#/bulario/q/?nomeProduto=minjuvi)</p>
10	Patente	Não depositada no Brasil
11	Requisitos obrigatórios	Não há.
12	Contraindicações	<p>Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/?_cf_chl tk=gj2fUwuFm22Fww3abJPdVKRycLyl4cIZAUqIgRCxuw0-1689009311-0-gaNycGzNC2U#/bulario/q/?nomeProduto=minjuvi)</p>

13	Precauções	<p data-bbox="523 284 1436 315"><u>Reações relacionadas com a infusão</u></p> <p data-bbox="523 338 1436 907">Podem ocorrer reações relacionadas com a infusão, estas foram notificadas mais frequentemente durante a primeira infusão. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados ao longo da infusão. Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiverem sinais e sintomas de reações relacionadas com a infusão, incluindo febre, arrepios, erupção na pele ou problemas de respiração no prazo de 24 horas após a infusão. Deve ser administrada uma pré-medicação aos pacientes antes de iniciar a infusão de tafasitamabe. Com base na gravidade da reação relacionada com a infusão, deve ser interrompida ou descontinuada a infusão de tafasitamabe e deve ser instituído manejo médico apropriado.</p> <p data-bbox="523 929 730 960"><u>Mielossupressão</u></p> <p data-bbox="523 983 1436 1283">O tratamento com tafasitamabe pode causar mielossupressão grave e/ou severa, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia. Os hemogramas completos devem ser monitorizados ao longo de todo o tratamento e antes da administração de cada ciclo de tratamento. Com base na gravidade da reação adversa, a infusão de tafasitamabe deve ser interrompida. Consultar a bula da lenalidomida para modificações de dosagem.</p> <p data-bbox="523 1355 683 1386"><u>Neutropenia</u></p> <p data-bbox="523 1408 1436 1659">Foi notificada neutropenia, incluindo neutropenia febril, durante o tratamento com tafasitamabe. Deve ser considerada a administração de fatores estimulantes de granulócitos (G-CSF), em particular em pacientes com neutropenia de Grau 3 ou 4. Quaisquer sintomas ou sinais de desenvolvimento de infeção devem ser antecipados, avaliados e tratado</p> <p data-bbox="523 1682 738 1713"><u>Trombocitopenia</u></p> <p data-bbox="523 1736 1436 2036">Foi notificada trombocitopenia durante o tratamento com tafasitamabe. Deve ser considerada a interrupção do tratamento com medicamentos concomitantes que podem aumentar o risco de hemorragia (por exemplo, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes). Os pacientes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente sinais ou sintomas de hematomas ou hemorragia.</p>
----	-------------------	--

	Leucoencefalopatia	Multifocal	Progressiva
	<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 PML. Se houver suspeita de PML, 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><u>Infeções</u></p> <p>Ocorreram infecções graves e fatais, incluindo infecções oportunistas, em pacientes durante o tratamento com tafasitamabe. O tafasitamabe apenas deve ser administrado a pacientes com uma infecção ativa, se a infecção for tratada de forma adequada e estiver bem controlada. Os pacientes com história de infecções recorrentes ou crônicas podem estar em maior risco de infecção e devem ser monitorizados adequadamente.</p> <p><u>Síndrome de lise tumoral</u></p> <p>Os pacientes com elevada carga tumoral e tumores altamente proliferativos podem estar em maior risco de síndrome de lise tumoral. Em pacientes com LDGCB, foi observada síndrome de lise tumoral durante o tratamento com tafasitamabe. Devem ser tomadas medidas/profilaxia adequadas em conformidade com as orientações locais antes do tratamento com tafasitamabe. Os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto à síndrome de lise tumoral durante o tratamento com tafasitamabe.</p> <p><u>Imunizações</u></p> <p>Não foi investigada a segurança da imunização com vacinas vivas após a terapia com tafasitamabe e não é recomendada a vacinação com vacinas vivas simultaneamente terapia de tafasitamabe.</p> <p><u>Fertilidade, gravidez e aleitamento</u></p> <p>Não deve ser iniciado o tratamento com tafasitamabe em associação com lenalidomida em pacientes do sexo feminino, a menos que a gravidez tenha</p>		

		<p>sido excluída. Consultar também a bula da lenalidomida. Desconhece-se se tafasitamabe é excretado no leite humano. Contudo, sabe-se que a IgG materna é excretada no leite humano. Não existem dados sobre a utilização de tafasitamabe em mulheres a amamentar e não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. As mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com tafasitamabe e, pelo menos, 3 meses após a última dose. Não foram realizados estudos específicos para avaliar os potenciais efeitos de tafasitamabe sobre a fertilidade. Não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos num estudo de toxicidade de dose repetida em animais.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/?_cf_chl=tk=gj2fUwuFm22Fww3abJPdVKRycLyl4clZAUqIlgRCxuw0-1689009311-0-gaNycGzNC2U#/bulario/q/?nomeProduto=minjuvi)</p>
14	Eventos adversos	<p>As reações adversas mais frequentes são: infecções (73%), neutropenia (51%), astenia (40%), anemia (36%), diarreia (36%), trombocitopenia (31%), tosse (26%), edema periférico (24%), febre (24%), diminuição do apetite (22%).</p> <p>As reações adversas graves mais frequentes foram: infecção (26%) incluindo pneumonia (7%), e neutropenia febril (6%). Ocorreu descontinuação permanente do tafasitamabe devido a reações adversas em 15% dos pacientes.</p> <p>As reações adversas mais frequentes que levaram a descontinuação permanente do tafasitamabe foram: infecções e infestações (5%), doenças do sistema nervoso (2,5%), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (2,5%).</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/?_cf_chl=tk=gj2fUwuFm22Fww3abJPdVKRycLyl4clZAUqIlgRCxuw0-1689009311-0-gaNycGzNC2U#/bulario/q/?nomeProduto=minjuvi)</p>

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Não há comentários adicionais.

7. 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 sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)². 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
Não há comentários adicionais.

7.1. Pergunta estruturada

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

Quadro 5. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	PROONENTE	PARECERISTAS
População	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo	Idem

Intervenção (tecnologia)	MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe	Idem
Comparador	Sem restrição	Placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias injetáveis contempladas no sistema de saúde suplementar (incluindo rituximabe e polatuzumabe vedotina+ bendamustina + rituximabe)
Desfechos (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida livre de progressão (SLP) ▫ Sobrevida global (SG) ▫ Resposta ▫ Segurança ▫ Qualidade de vida relacionada à saúde 	<p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sobrevida global ▫ Sobrevida livre de progressão ▫ Eventos adversos graves <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Quaisquer eventos adversos ▫ Resposta tumoral ▫ Qualidade de vida
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).

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

- Os PARECERISTAS sugerem a descrição dos desfechos separados em primários e secundários, o que não foi feito pelo PROPONENTE. Ademais, os PARECERISTAS incluíram como comparadores qualquer esquema quimioterápico injetável que não seja *off label*, pois seriam de cobertura obrigatória no âmbito da saúde suplementar.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 6**.

Quadro 6. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	PROPONENTE	PARECERISTAS
Inclusão (PICOS)	<p>“Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECs; • Incluindo 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.” <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 30]</p> 	<p>P: Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo</p> <p>I: tafasitamabe em combinação com lenalidomida seguido por monoterapia com tafasitamabe</p> <p>C: placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias injetáveis contempladas no sistema de saúde suplementar (incluindo rituximabe e polatuzumabe vedotina+ bendamustina + rituximabe)</p> <p>O:</p> <p>-Primários: sobrevida global (SG); sobrevida livre de progressão (SLP); eventos adversos graves</p> <p>-Secundários: quaisquer eventos adversos; taxa de resposta completa (TRC); qualidade de vida (QV)</p> <p>S: Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, serão considerados nesta sequência: ensaios</p>

		clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).
Exclusão (PICOS)	<p>“Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: 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.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 30]</p>	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
Outros critérios	Não foi feita nenhuma restrição para data e idioma de publicação.	Idem

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade	
<ul style="list-style-type: none"> • PARECERISTAS propuseram a adequação dos desfechos para primários e secundários, considerando sua relevância clínica. • PARECERISTAS sugeriram a separação do desfecho de segurança em eventos adversos graves e qualquer evento adverso. 	

7.3. Busca por evidências

Quadro 7. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	PROponente	67
	(("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	[fevereiro de 2024]

	<p>"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> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 29]</p>	
	<p style="text-align: center;">PARECERISTAS</p> <p>#1 "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) OR (Diffuse Large B Cell Lymphoma) OR (Lymphoma, Histiocytic) OR (Histiocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse) OR (Lymphoma, Histiocytic, Diffuse) OR (Lymphoma, Large Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Large-Cell, Diffuse) OR (Diffuse Large-Cell Lymphoma) OR (Diffuse Large Cell Lymphoma) OR (Diffuse Large-Cell Lymphomas) OR (Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma) OR (Histiocytic Lymphoma) OR (Histiocytic Lymphoma, Diffuse) OR (Diffuse Histiocytic Lymphoma) OR (Diffuse Histiocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Diffuse Histiocytic) OR (Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse) OR (Large-Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Large Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Lymphoma, Diffuse Large-Cell) OR (Lymphoma, Diffuse Large Cell) or DLBCL</p> <p>#2 "tafasitamab" [supplementary concept] OR tafasitamab OR (mor208 monoclonal antibody) OR (mor00208) OR (mor-00208)</p>	<p style="text-align: center;">77</p> <p>[08/07/2024]</p>

	OR (mor-208) OR (xmab5574) OR (xmab-5574) OR (monjuvi) OR (tafasitamab-cxix)	
	#3 #1 AND #2	
Biblioteca Cochrane	PROPONENTE	0
	<p>#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees</p> <p>#2 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> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 29]</p>	[fevereiro de 2024]
	PARECERISTAS	08
	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	[08/07/2024]

	<p>#2 (Lymphoma, Diffuse Large-Cell) OR (Diffuse Large B Cell Lymphoma) OR (Lymphoma, Large-Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Diffuse Large Cell) OR (Histiocytic Lymphoma, Diffuse) OR (Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse) OR (Large-Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Lymphoma, Histiocytic, Diffuse) OR (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) OR (Diffuse Histiocytic Lymphomas) OR (Diffuse Histiocytic Lymphoma) OR (Histiocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse) OR (Large Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Diffuse Large-Cell Lymphoma) OR (Lymphoma, Histiocytic) OR (Histiocytic Lymphoma) OR (Diffuse Large Cell Lymphoma) OR (Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma) OR (Lymphoma, Large Cell, Diffuse) OR (Diffuse Large-Cell Lymphomas) OR (Lymphoma, Diffuse Histiocytic) OR DLBCL</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 tafasitamab OR (mor208 monoclonal antibody) OR (mor00208) OR (mor-00208) OR (mor-208) OR (xmab5574) OR (xmab-5574) OR (monjuvi) OR (tafasitamab-cxix)</p> <p>#5 #3 AND #4 (trials)</p>	
Lilacs	PROPONENTE	0
	<p>("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"))</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 29]</p>	[fevereiro de 2024]
	PARECERISTAS	
	<p>#1</p> <p>mh:("Linfoma Difuso de Grandes Células B") OR mh ("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse") OR mh:("Linfoma de Células B Grandes Difuso") OR C04.557.386.480.150.585\$ OR</p>	03 [08/07/2024]

	<p>C15.604.515.569.480.150.585\$ OR</p> <p>C20.683.515.761.480.150.585\$ OR (Linfoma Difuso de Células Grandes B) OR (Linfoma Histiocítico Difuso) OR (Linfoma de Células Grandes B Difuso) OR (Linfoma de Células Grandes Tipo B Difuso) OR (Diffuse Histiocytic Lymphoma) OR (Diffuse Histiocytic Lymphomas) OR (Diffuse Large B Cell Lymphoma) OR (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) OR (Diffuse Large Cell Lymphoma) OR (Diffuse Large-Cell Lymphoma) OR (Diffuse Large-Cell Lymphomas) OR (Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma) OR (Histiocytic Lymphoma) OR (Histiocytic Lymphoma, Diffuse) OR (Histiocytic Lymphomas) OR (Histiocytic Lymphomas, Diffuse) OR (Large Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse) OR (Large-Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Large-Cell Lymphomas, Diffuse) OR (Lymphoma, Diffuse Histiocytic) OR (Lymphoma, Diffuse Large Cell) OR (Lymphoma, Diffuse Large-Cell) OR (Lymphoma, Histiocytic) OR (Lymphoma, Histiocytic, Diffuse) OR (Lymphoma, Large Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse) OR (Lymphoma, Large-Cell, Diffuse) OR (Lymphomas, Diffuse Histiocytic) OR (Lymphomas, Diffuse Large-Cell) OR (Lymphomas, Histiocytic) OR (Linfoma Difuso de Células B Grandes) OR (Linfoma Histiocítico Difuso) OR DLBCL</p> <p>#2 "tafasitamab" OR tafasitamabe OR (mor208 monoclonal antibody) OR (mor00208) OR (mor-00208) OR (mor-208) OR (xmab5574) OR (xmab-5574) OR (monjuvi) OR (tafasitamab-cxix)</p> <p>#3 #1 AND #2 AND (db:("BIGG" OR "IBECS" OR "WPRIM"))</p>	
Embase	PROPONENTE	338
	'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	[fevereiro de 2024]

	<p>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'</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 29]</p>	
	<p style="text-align: center;">PARECERISTAS</p> <p>#1 'diffuse large B cell lymphoma'/exp 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 'DLBCL' 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 Hodgkin`s lymphoma' OR 'large B cell non-Hodgkin lymphoma' OR 'large B cell non-Hodgkin`s lymphoma' OR 'lymphoma, large B-cell, diffuse' OR 'diffuse large B cell lymphoma'</p> <p>#2 'incmor 00208'/exp OR 'incmor 00208' OR 'incmor00208'/exp OR 'incmor00208' OR 'minjuvi'/exp OR 'minjuvi' OR 'monjuvi'/exp OR 'monjuvi' OR 'mor 00208'/exp OR 'mor 00208' OR 'mor 208'/exp OR 'mor 208' OR 'mor00208'/exp OR 'mor00208' OR 'mor208'/exp OR 'mor208' OR 'tafasitamab cxix'/exp OR 'tafasitamab cxix' OR 'tafasitamab-cxix'/exp OR 'tafasitamab-cxix' OR 'xenp 5574'/exp OR 'xenp 5574' OR 'xenp5574'/exp OR 'xenp5574' OR 'xmab 5574'/exp OR 'xmab 5574' OR 'xmab5574'/exp OR 'xmab5574' OR 'tafasitamab'/exp OR 'tafasitamab'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	<p>227</p> <p>[08/07/2024]</p>

Quadro 8. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	PROponente	PARECERISTAS
Busca manual	<p>Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 26]</p>	<p>Busca manual</p> <p>0 referências</p> <p>[06/03/2024]</p>
ClinicalTrials.gov	Não realizada.	<p>"Diffuse Large B Cell Lymphoma" OR DLBCL OR "diffuse large cell non Hodgkin lymphoma" tafasitamab OR (mor00208) OR (mor-00208) OR (mor-208) OR (xmab5574) OR (xmab-5574) OR (monjuvi)</p> <p>21 referências</p> <p>[08/07/2024]</p>
WHO/ICTRP	Não realizada.	<p>(tafasitamab OR monjuvi) AND "Diffuse Large B Cell Lymphoma" OR DLBCL OR "diffuse large cell non Hodgkin lymphoma"</p> <p>31 referências</p> <p>[08/07/2024]</p>
<p>Literatura cinzenta</p> <p>(DANS EASY Archive)</p>	Não realizada.	<p>Tafasitamab OR monjuvi</p> <p>0 referência</p> <p>[08/07/2024]</p>

Anais de congresso	<p>Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 26]</p>	<p>Busca por resumos realizada nas bases de dados (Pubmed, LILACS, Cochrane Library e Embase).</p>
---------------------------	--	--

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<ul style="list-style-type: none"> • PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS, e não somente no Lilacs. • Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção e aos comparadores disponíveis no rol da ANS para a condução de revisão sistemática. • O PROPONENTE realizou buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. Os PARECERISTAS sugerem a busca por resumos de congresso e nas bases de registros de ensaios clínicos: ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁴. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

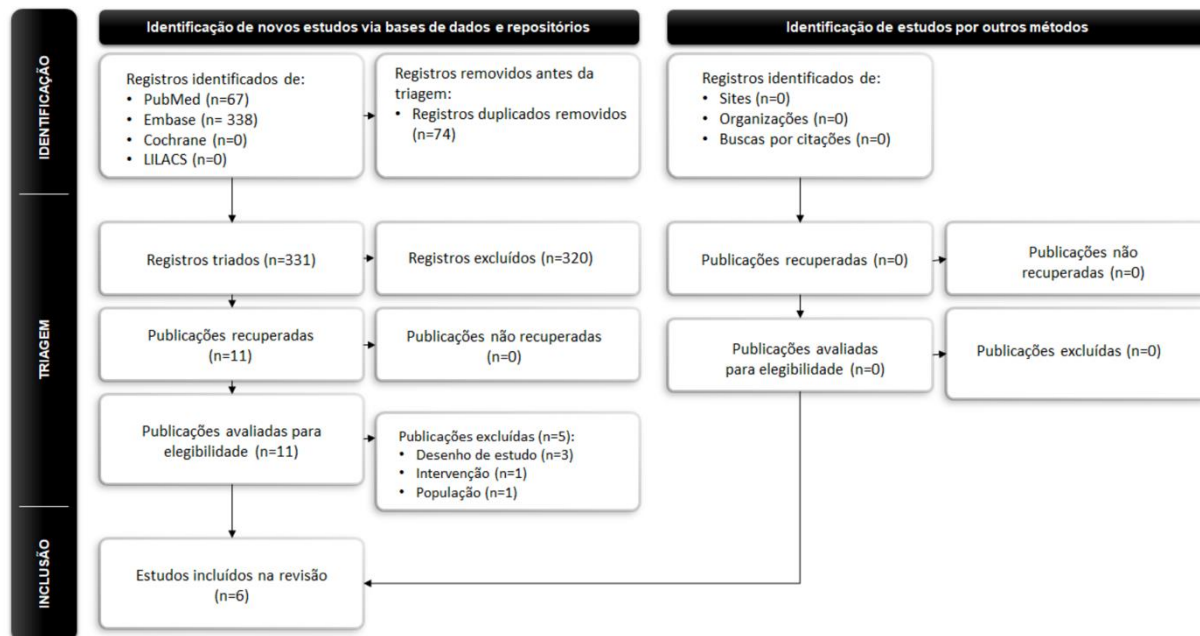
Seleção de estudos			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Plataforma	<p>“A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 31]</p>	Adequado	<p>Rayyan</p> <p>https://rayyan.ai/users/sign_in</p>
Revisores envolvidos	<p>“Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 30]</p>	Adequado	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	<p>“Um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 30]</p>	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Organização dos dados	<p>“A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.”</p>	Adequado	Formulário padronizado em Microsoft Excel®

	[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 31]		
Revisores envolvidos	<p>Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 30]</p>	Adequado	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	<p>Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 30]</p>	Adequado	Terceiro revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
O processo de triagem, seleção e extração de dados do PROPONENTE foi considerado adequado, e foi replicado pelos PARECERISTAS a fim de verificar se os mesmos resultados seriam encontrados.

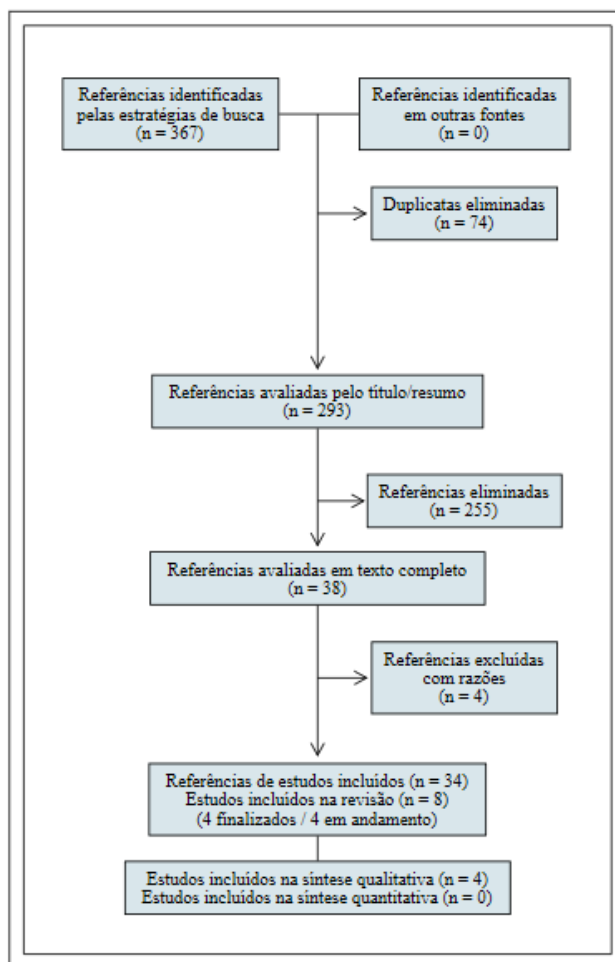
Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

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



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

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- Ao final do processo de seleção, o PROPONENTE localizou 6 estudos, sem especificar se estavam concluídos ou em andamento.
- Já os PARECERISTAS localizaram 4 estudos finalizados e 4 em andamento, sendo que somente os finalizados tiveram seus dados extraídos e analisados no presente relatório crítico.

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE excluiu cinco estudos após a segunda etapa da seleção. As referências e razões para exclusão estão listadas “ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS” do documento submetido pelo PROPONENTE–20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 75]. As causas de exclusão foram desenho de estudo, população ou intervenção não estarem de acordo com os critérios de elegibilidade.	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Messori et al. 2022 ⁵	Não apresenta comparador de interesse
Aimann et al. 2020 ⁶	Não apresenta comparador de interesse
Chist et al. 2022 ⁷	Delineamento de estudo
Kim et al. 2023 ⁸	Não apresenta comparador de interesse

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
<ul style="list-style-type: none"> Alguns dos estudos eliminados pelo PROPONENTE forneceram informações no resumo que os classificariam como eliminados na primeira etapa.

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
L-MIND	Ensaio clínico de fase II Status: completo; tafasitamabe + lenalidomida Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante
firmMIND	Ensaio clínico randomizado de fase III Status: em recrutamento; 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

InMIND	<p>Ensaio clínico randomizado de fase III</p> <p>Status: ativo, mas não recrutando; tafasitamabe + lenalidomida + rituximabe</p> <p>Pacientes com linfoma folicular recidivado ou refratário de grau 1 a 3a ou linfoma de zona marginal recidivado ou refratário</p>
FrontMIND	<p>Ensaio clínico randomizado de fase III</p> <p>Status: ativo, mas não recrutando; tafasitamabe + lenalidomida + rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona</p> <p>Pacientes sem tratamento prévio com LDGCB de risco intermediário ou alto e recém diagnosticado</p>
B-MIND	<p>Ensaio clínico randomizado de fase III</p> <p>Status: ativo, mas não recrutando; tafasitamabe + lenalidomida + bendamustina</p> <p>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 e que tenham exaurido todas as opções terapêuticas com benefício clínico</p>
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
[NCT04300803]	<p>P: pacientes com LDGCB recidivado ou refratário</p> <p>I: tafasitamabe</p> <p>C: não se aplica</p> <p>O estudo é um programa de Acesso Expandido (EAP) para fornecer tafasitamabe</p>
<p>MINDway</p> <p>NCT05222555</p>	<p>Estudo fase 1b/2, aberto</p> <p>Status: ativo, não recrutando</p> <p>P: pacientes com LDGCB recidivado ou refratário ao tratamento prévio e que não são elegíveis para quimioterapia em altas doses (HDC) com transplante autólogo de células-tronco (ASCT)</p> <p>I: tafasitamabe + lenalidomida</p> <p>C: não se aplica</p> <p>O: farmacocinética, dose recomendada, segurança, taxa de resposta, duração da resposta, sobrevida livre de progressão</p>
J-MIND	Estudo fase 1b/2, aberto

NCT04661007	<p>Status: recrutando</p> <p>P: pacientes com LDGCB</p> <p>I: tafasitamabe será combinado com lenalidomida (Grupo 3) ou parsaclisibe (Grupo 4a) em participantes LDGCB recidivado ou refratário ou lenalidomida mais R-CHOP (Grupo 5) em participantes LDGCB não tratados anteriormente</p> <p>C: não se aplica</p> <p>O: farmacocinética, segurança, taxa de resposta, duração da resposta, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, sobrevida global</p>
NCT05890352	<p>Estudo fase 2, aberto</p> <p>Status: recrutando</p> <p>P: pacientes com LDGCB recidivado ou refratário ao tratamento prévio</p> <p>I: tafasitamabe, lenalidomida, tazemetostato, ou tafasitamabe, lenalidomida, zanobrutinibe</p> <p>C: não se aplica</p> <p>O: sobrevida livre de progressão, <i>Trial Outcome Index (TOI) score</i>, taxa de resposta, duração da resposta, sobrevida global</p>

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE apresenta as referências e status de cinco estudos em andamento ou completos no documento submetido –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 24. Contudo, destaca-se que três dos estudos citados são conduzidos em populações diferentes das contempladas no PICO proposta, e um estudo é o protocolo do estudo L-MIND, ensaio clínico finalizado e incluído neste relatório.

7.5. Resultados

O PROPONENTE relata a inclusão de seis publicações que reportaram os dados de dois estudos de comparações indiretas e os dados do ensaio clínico L-MIND. Dentre as quatro publicações do L-MIND, permitiu-se a inclusão de dois resumos de congresso que reportaram dados mais atualizados de eficácia e segurança.

Os PARECERISTAS incluíram o mesmo estudo clínico (estudo L-MIND), porém identificaram 27 publicações relatando os resultados deste ECR⁹. Dentre estas publicações, foram descritos os resultados do estudo pivotal (Salles 2020) e um estudo de seguimento de 5 anos (Duell 2024). Assim, destaca-se que o mesmo estudo foi alvo de múltiplas publicações ao longo dos anos, contudo, a população estudada é a mesma e não sofreu adições. Diante da ausência de ECR de comparação direta (*head-to-head*) entre a combinação tafasitamabe e lenalidomida com as tecnologias disponíveis na saúde suplementar, os PARECERISTAS incluíram três estudos de comparação indireta utilizando a metodologia MAIC (*Matching-adjusted indirect comparisons*).^{10,11,12}

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou as características dos estudos incluídos nas páginas 33 a 59 do documento 20242000204_PTC - Revisão Sistemática.

Quadro 12. Características do estudo clínico incluído na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	Salles 2020 [estudo L-MIND]
País, cenário	35 centros de 10 países
Desenho	Ensaio clínico fase II, aberto, braço único
População (n)	≥18 anos; com LDGCB recidivado ou refratário a pelo menos um, mas não mais do que três regimes sistêmicos; não candidatos a quimioterapia e subsequente transplante de células-tronco autólogas. Idade mediana de 72 anos (variando de 62 a 76 anos); 92% com ECOG 0 a 1; 50% já haviam recebido uma linha de terapia sistêmica prévia [n=156] Sendo 75 pacientes considerados inelegíveis, 81 foram incluídos na análise de segurança e 80 na análise primária
Intervenção	Tafasitamabe + lenalidomida por até 12 ciclos (28 dias cada), seguido de monoterapia com tafasitamabe até a progressão da doença. <ul style="list-style-type: none">• Tafasitamabe: 12 mg/kg; primeiros 3 ciclos aplicado semanalmente nos dias 1, 8, 15 e 22; uma dose de ataque adicional no dia 4 do ciclo 1; do ciclo 4 em diante aplicado a cada 14 dias.• Lenalidomida: 25mg/dia nos dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias.
Comparador	Não se aplica.

Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resposta objetiva <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle da doença • Duração da resposta • Tempo até o próximo tratamento • Sobrevida livre de progressão • Sobrevida global • Tempo até progressão da doença • Eventos adversos • Imunogenicidade • Farmacocinética • Medida de células B, T e <i>natural killers</i> <p style="text-align: right;"><i>Timepoint: 12 meses.</i></p>
Financiamento	MorphoSys.

LDGCB: linfoma difuso de grandes células B

Quadro 13. Características do estudo de comparação indireta incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	Cordoba, 2022	Cordoba, 2022 (resumo congresso)	Messori and Caccese, 2022
Estudos incluídos	L-MIND e 4 estudos para 3 regimes baseados em rituximabe (POLA + BR, BR e R-GEMOX)	L-MIND e 4 estudos, sendo 3 para regimes baseados em rituximabe (POLA + BR, BR e R-PECC) e um para lenalidomina	L-MIND e 3 estudos para 3 regimes (POLA, loncastuximabe tesirina e elinexor)
População (n)	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário	Pacientes com LDGCB recidivado ou refratário
Intervenção	Tafasitamabe + lenalidomida	Tafasitamabe + lenalidomida	Tafasitamabe + lenalidomida
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • POLA- BR • BR • R-GEMOX 	<ul style="list-style-type: none"> • POLA- BR • BR • R-PECC • L-mono 	<ul style="list-style-type: none"> • POLA • Loncastuximabe tesirina • Selinexor

Desfechos e time point de avaliação	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão • Duração da resposta • Taxa de resposta objetiva • Taxa de resposta completa 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global
Financiamento	<i>Incyte Biosciences International Sa`rl, Morges, Switzerland</i>	<i>Incyte Biosciences International Sa`rl, Morges, Switzerland</i>	Nenhuma

BR: bendamustina + rituximabe; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; L-mono: lenalidomida em monoterapia; RR Risco Relativo; R-GemOx: rituximabe + gencitabina + oxaliplatina; R-PECC: Rituximabe com prednisolona, etoposídeo, clorambucila, lomustina; TAFA+LEN: tafasitamabe+lenalidomida

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> • O estudo L-MIND foi um estudo multicêntrico em 35 centros (10 países) que recrutou 156 pacientes, sendo que 75 não foram considerados elegíveis. Os 81 pacientes incluídos tinham idade mediana de 72 anos e 92% possuíam ECOG entre 0 a 1. • O L-MIND avaliou todos os desfechos de interesse desse RAC, exceto qualidade de vida. Contudo, o estudo definiu como desfecho primário a resposta objetiva, já os PARECERISTAS consideraram sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves por serem mais importantes clinicamente. • Na linha de base, 50% dos participantes incluídos no estudo L-MIND haviam recebido uma linha de terapia sistêmica prévia, seguido de 43% com duas linhas. Adicionalmente, 19% dos pacientes eram refratários primários. • O uso de revisões sistemáticas com metanálises de comparações indiretas ou de estudos individuais com método de comparação indireta, como o <i>matching-adjusted indirect comparisons</i> (MAIC), apresenta limitações metodológicas importantes que podem impactar os resultados. Estes pontos são inerentes a este tipo de análise, e podem ser evidenciados na revisão apresentada pelo PROPONENTE. Apesar de os estudos incluídos nas comparações indiretas possuírem critérios de elegibilidade semelhantes para populações, existem algumas

discrepâncias, das quais podemos citar: desequilíbrios nas características basais como número de pacientes refratários e escala de desempenho *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG), tratamentos prévios realizados, período durante o qual os estudos foram realizados e duração do acompanhamento. Tais discrepâncias não podem ser solucionadas pela análise do tipo MAIC. Além disso, é possível que existam variáveis de confundimento que não são conhecidas pelos pesquisadores que influenciam a estimativa. Tal problema só poderia ser solucionado pela randomização em uma comparação direta.

- Ainda assim, é importante destacar que estudos randomizados de comparação direta fornecem evidência de maior robustez em relação aos de comparação indireta, uma vez que a população sob estudo é a mesma, e está sob as mesmas condições, no período do estudo. A randomização visa equalizar fatores que confundiriam a estimativa, tanto variáveis conhecidas como desconhecidas. Comparações indiretas não podem cumprir plenamente essa função. No caso das MAICs, o pareamento populacional é realizado de forma estatística a partir dos dados individualizados de um dos estudos na comparação, com base em variáveis modificadoras de efeito e/ou prognósticas que sabidamente influenciam na estimativa final. Logo, as MAICs não podem, por exemplo, equalizar variáveis de confundimento desconhecidas pelos pesquisadores, tampouco podem parear todas as variáveis relevantes, sem que a amostra efetiva diminua de forma significativa. Sendo assim, a evidência vinda desse tipo de estudo precisa ser considerada com cautela.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados dos estudos incluídos nas páginas 33 a 59 do documento 20242000204_PTC - Revisão Sistemática. A Tabela 11 traz os principais estudos incluídos para análise das comparações indiretas e a Tabela 12 resume as principais características e resultados das publicações do estudo clínico. Adicionalmente, é relatado como evidência adicional resultados de três estudos observacionais.

Os PARECERISTAS descrevem abaixo os resultados do único estudo incluído. A publicação de Salles et al, 2020 traz os resultados do estudo pivotal, com acompanhamento mediano de 13,2 meses, e o estudo de Duell et al, 2024 apresenta os dados após 5 anos de seguimento. Destaca-se que se trata da mesma população sob acompanhamento sem entrada de novos participantes.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, do estudo clínico incluído na análise dos PARECERISTAS

Desfechos	Estudo L-MIND
Sobrevida global	<ul style="list-style-type: none"> • As medianas de SG não foram alcançadas (IC 95% 18,3 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 19,6 meses (IC 95%, 15,3 a 21,9). (Salles 2020) • Em análise recente com seguimento de 5 anos, a SG mediana foi de 33,5 meses (IC 95%, 18,3 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 65,6 meses. (Duell 2024)
Sobrevida livre de progressão	<ul style="list-style-type: none"> • As medianas de SLP não foram alcançadas (12,1 meses; IC 95% 5,7 para não alcançado), com um tempo de acompanhamento mediano de 17,3 meses (IC 95% 11,5 a 21,2). (Salles 2020) • Em análise recente com seguimento de 5 anos, a SLP mediana foi de 11,6 meses (IC 95%, 6,3 a 45,7), com um tempo mediano de acompanhamento de 45,6 meses (Duell 2024)
Eventos adversos graves	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos graves ocorreram em 51% dos pacientes (n=41). Os mais frequentemente relatados (que ocorreram em ≥ 2 pacientes) foram pneumonia (n=5 [6%]), neutropenia febril (5 [6%]), pulmonar embolia (3 [4%]), bronquite (2 [2%]), atrial fibrilação (2[2%]) e insuficiência cardíaca congestiva (2[2%]). Trinta (37%) dos 81 pacientes morreram; oito durante o tratamento do estudo e 22 pós-tratamento. Vinte e três (77%) das 30 mortes foram relacionados à progressão do linfoma e sete (23%) foram não relacionados à progressão da doença. (Salles 2020) • Em análises de acompanhamento de 5 anos, eventos adversos graves ocorreram em 58% (n=47/80) participantes. Os mais frequentes foram: pneumonia (7 pacientes, 8,6%), neutropenia febril (5 pacientes, 6,2%), neoplasias (4 pacientes, 4,9%), embolia pulmonar e Infecções por COVID-19 (3 pacientes, 3,7%, cada), bronquite, infecção do trato respiratório inferior, dispneia, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva (2 pacientes, 2,5%, cada).

	<p>Dos 45 pacientes que faleceram, oito morreram durante o tratamento, entre os quais 5(6,2%) faleceram devido à doença progressiva e 3 (3,7%) por motivos não relacionados à progressão. Entre os 37 pacientes (45,7%) que faleceram após o término do tratamento, 27 (33,3%) faleceram por doença progressiva, nove (11,1%) por motivos não relacionados à progressão e um (1,2%) faleceu com doença progressiva não estabelecida. Seis (7,4%) pacientes morreram devido a eventos adversos, nenhum dos quais foi considerado relacionado aos medicamentos do estudo. (Duell 2024)</p>
Quaisquer eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreu em todos os 81 pacientes. A neutropenia foi o evento adverso mais comum (todos os graus), ocorrendo em 49% (40/81) pacientes. (Salles 2020) • Em análises de acompanhamento de 5 anos, eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreu em 91,4% dos participantes (n=74/80). A neutropenia foi o evento adverso mais comum (todos os graus), ocorrendo em 49,4% (40/74) pacientes. (Duell 2024)
Taxa de resposta completa	<ul style="list-style-type: none"> • 43% dos pacientes (n=34/80) apresentaram resposta completa. (Salles 2020) • Em análise recente com seguimento de 5 anos, 41,3% dos pacientes (n=33/80) apresentaram resposta completa. (Duell 2024)
Qualidade de vida	Desfecho não mensurado.

Os PARECERISTAS descrevem abaixo os resultados dos três estudos de comparação indireta incluídos. Os estudos avaliaram comparadores diferentes e não há estimativas comparando a segurança das intervenções avaliadas. Uma vez que o estudo L-MIND é de braço único, as comparações indiretas são do tipo "não ancorada", ou seja, não têm um comparador comum que funcione como um elo na comparação. Assim, a estimativa gerada por esse estudo é mais frágil do que seria se houvesse essa relação. O estudo do tipo MAIC só é possível quando há acesso aos dados individuais de um dos braços de comparação, no caso, os autores do estudo Cordoba, 2020 citam que os dados populacionais individualizados e anonimizados estavam disponíveis.

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos de comparação indireta incluídos na análise dos PARECERISTAS

Desfechos	Cordoba, 2022	Cordoba, 2022 (resumo congresso)	Messori et al, 2022
Sobrevida global	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TAFA+LEN versus POLA+BR</u> HR 0,48; IC 95% 0,27 a 0,86; após 4 meses IC 95% compatível com redução de 73% a 14% no risco de morte com o uso de TAFA+LEN comparado a POLA+BR (análise não ajustada) HR 0,41; IC 95% 0,19 a 0,90; após 4 meses IC 95% compatível com redução de 81% a 10% no risco de morte com o uso de TAFA+LEN comparado a POLA+BR (análise ajustada) • <u>TAFA+LEN versus BR</u> Não disponível 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TAFA+LEN versus POLA+BR</u> HR 0,41; IC 95% 0,19 a 0,90; após 4 meses IC 95% compatível com redução de 81% a 10% no risco de morte com o uso de TAFA+LEN comparado a POLA+BR • <u>TAFA+LEN versus BR</u> HR 0,39; IC 95% 0,18 a 0,82 IC 95% compatível com redução de 82% a 18% no risco de morte com o uso de TAFA+LEN comparado a BR • <u>TAFA+LEN versus R-PECC</u> HR 0,51; IC 95% 0,29 a 0,90 IC 95% compatível com redução de 71% a 10% no risco de morte com o uso de TAFA+LEN comparado a R-PECC 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TAFA+LEN versus POLA+BR</u> HR 0,62; IC 95% 0,36 a 1,06; após 4 meses IC 95% compatível com redução de 64% a um aumento de 6% no risco de morte com o uso de TAFA+LEN comparado a POLA+BR

Desfechos	Cordoba, 2022	Cordoba, 2022 (resumo congresso)	Messori et al, 2022
Sobrevida livre de progressão	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TAFA+LEN versus POLA+BR</u> HR 0,61; IC 95% 0,30 a 1,27; após 4 meses IC 95% compatível com redução de 30% a um aumento de 27% no risco de progressão da doença com o uso de TAFA+LEN comparado a POLA+BR (análise não ajustada) HR 0,39; IC 95% 0,14 a 1,06; após 4 meses IC 95% compatível com redução de 86% a um aumento de 6% no risco de progressão da doença com o uso de TAFA+LEN comparado a POLA+BR (análise ajustada) • <u>TAFA+LEN versus BR</u> HR 0,40; IC 95% 0,23 a 0,71 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TAFA+LEN versus POLA+BR</u> HR 0,39; IC 95% 0,14 a 1,06; após 4 meses IC 95% compatível com redução de 86% a um aumento de 6% no risco de progressão da doença com o uso de TAFA+LEN comparado a POLA+BR • <u>TAFA+LEN versus BR</u> 0,39; IC 95% 0,29 a 0,53 IC 95% compatível com redução de 71% a 47% no risco de progressão da doença com o uso de TAFA+LEN comparado a BR • <u>TAFA+LEN versus R-PECC</u> Não disponível 	Desfecho não mensurado.

Desfechos	Cordoba, 2022	Cordoba, 2022 (resumo congresso)	Messori et al, 2022
	<p>IC 95% compatível com redução de 77% a 29% no risco no risco de progressão da doença com o uso de TAFA+LEN comparado a BR (análise não ajustada)</p> <p>HR 0,39; IC 95% 0,29 a 0,53</p> <p>IC 95% compatível com redução de 71% a 47% no risco no risco de progressão da doença com o uso de TAFA+LEN comparado a BR (análise ajustada)</p>		
Eventos adversos graves	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.
Quaisquer eventos adversos	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.

Desfechos	Cordoba, 2022	Cordoba, 2022 (resumo congresso)	Messori et al, 2022
Taxa de resposta completa	<ul style="list-style-type: none"> <u>TAFa+LEN versus POLa+BR</u> HR 0,67; IC 95% 0,31 a 1,46 IC 95% compatível com redução de 29% a um aumento de 46% na probabilidade de atingir resposta completa com o uso de TAFa+LEN comparado a POLa+BR (análise não ajustada) HR 0,74; IC 95% 0,27 a 2,07 IC 95% compatível com redução de 73% a um aumento de 2x na probabilidade de atingir resposta completa com o uso de TAFa+LEN comparado a POLa+BR (análise ajustada) <u>TAFa+LEN versus BR</u> HR 2,05; IC 95% 1,00 a 4,17) IC 95% compatível com aumento de até 4,17 vezes na probabilidade de resposta 	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.

Desfechos	Cordoba, 2022	Cordoba, 2022 (resumo congresso)	Messori et al, 2022
	<p>completa com o uso de TAFA+LEN comparado a BR (análise não ajustada)</p> <p>HR 2,43; IC 95% 1,33 a 4,41 IC 95% compatível com aumento de 33% a um aumento de 4,4 vezes na probabilidade de atingir resposta completa com o uso de TAFA+LEN comparado a BR (análise ajustada)</p>		
Qualidade de vida	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.

BR: bendamustina + rituximabe; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo; R-GemOx: rituximabe + gencitabina + oxaliplatina; R-PECC: Rituximabe com prednisolona, etoposídeo, clorambucil, lomustina; TAFA+LEN: tafasitamabe+lenalidomida.

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

- O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma individualizada e narrativa. Dentre as quatro publicações do L-MIND, permitiu-se a inclusão de dois resumos de congresso que reportaram dados mais atualizados de eficácia e segurança.
- As conclusões sobre a eficácia de intervenção são limitadas, uma vez que o estudo L-MIND é um estudo braço único, impossibilitando a comparação direta com outra tecnologia incorporada na saúde suplementar.
- A sobrevida global relatada no estudo não foi atingida (IC 95% 18,3 a não alcançado) com tempo de seguimento de 65,6 meses.
- No estudo L-MIND foi relatada uma sobrevida livre de progressão mediana de 11,6 meses (IC 95%, 6,3 a 45,7), com um tempo mediano de acompanhamento de 45,6 meses.
- Em relação aos desfechos secundários, a taxa de resposta completa foi relatada em 41,3% dos pacientes e o desfecho qualidade de vida não foi mensurado.
- Em relação aos desfechos de segurança, o L-MIND relatou uma taxa de eventos adversos graves em 58% dos pacientes ao longo de 5 anos, sendo os mais frequentes a pneumonia, neutropenia febril e neoplasias.
- Os PARECERISTAS apresentaram somente os resultados das comparações indiretas que contemplavam terapias disponíveis na saúde suplementar. Os desfechos avaliados foram sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta completa. Os estudos de MAIC geralmente não contemplam os desfechos de segurança, uma vez que os relatos dos estudos comparadores podem ser muito heterogêneos em coleta e relato, o que impede a comparação.
- Conforme descrito pelos PARECERISTAS, nas comparações indiretas (MAIC), são apresentados dados do estudo L-MIND para a intervenção tafasitamabe + lenalidomida, comparados ao POLA-BR vs BR, BR e R-PECC. Trata-se de uma MAIC não ancorada, isto é, sem um comparador que funcione como elo na comparação, o que torna as estimativas mais frágeis. O estudo de comparação indireta Cordoba, 2022 avaliou a comparação Tafa+Len *versus* R-GEMOX. Contudo, o estudo comparador para R-GEMOX incluiu pacientes virgens de tratamento com rituximabe, o que limita a comparabilidade entre estudos e critérios de elegibilidade deste relatório, não sendo considerado pelos PARECERISTAS como elegível.
- Quanto aos resultados dos MAICs, apenas o Cordoba, 2020 apresenta informações suficientes para julgar sobre a qualidade da condução da comparação indireta. O resumo do

congresso de Córdoba, 2022, e o estudo de Messori, 2022, apresentam estimativas baseadas em comparações indiretas. No entanto, as metodologias empregadas nesses trabalhos foram pouco detalhadas, o que dificulta a avaliação da confiabilidade das estimativas fornecidas.

- O estudo de Cordoba, 2020 realizou revisão sistemática para identificação de estudos para comparação e considerou que todas as variáveis modificadoras de efeito e prognósticas deveriam ser consideradas no pareamento, por se tratar de análise não ancorada. Como a lista de variáveis era muito extensa, e o pareamento causaria diminuição da amostra efetiva de comparação, foi necessário ranquear as variáveis por importância, com base na literatura e em opinião de especialistas. Logo, os autores conduziram 3 cenários de ajuste, de forma a preservar pelo menos 20% da amostra original (16 pacientes, da amostra original de 80). Assim, destaca-se que as estimativas ajustadas perderam poder estatístico pelo pareamento.
- Pela análise de Cordoba, 2020, o TAFE+LEN mostrou diferença clinicamente relevante para desfechos importantes como sobrevida global (HR 0,48; IC 95% de 0,27 a 9,86 e HR 0,41; IC 95% 0,19 a 0,90) e sobrevida livre de progressão (HR 0,61; IC 95% 0,30 a 1,27 e HR 0,39; IC 95% 0,29 a 0,90) em comparação com o POLA+BR. Entretanto, como citado anteriormente, a análise ajustada perde porcentagem importante da amostra no processo de pareamento, o qual não pode usar todas as variáveis elencadas. Dessa forma, apesar de gerar uma comparação que não existe por estudo *head-to-head*, essa estimativa se baseia em uma série de premissas e ajustes estatísticos que não substituem uma randomização. Deste modo, pode-se considerar que a estimativa de sobrevida global e sobrevida livre de progressão relatada por estes estudos é incerta.
- A incorporação de tecnologias com base exclusivamente em comparações indiretas deve considerar a possibilidade de que estudos futuros com comparação direta (*head to head*) possam ser conduzidos e que seus resultados possam modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 16. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Crítérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Ferramenta	<p>" De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (46), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 9)."</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 31]</p>	Adequado	<p>Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) e <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i>¹³</p>
Revisores envolvidos	<p>"A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor."</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 31]</p>	Adequado	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	<p>"A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor."</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000204_PTC - Revisão Sistemática – página 31]</p>	Adequado	Terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE cita que “a qualidade da evidência considerou apenas os achados do estudo L-MIND (44,53,55,57), uma vez que esse estudo também foi incluído nas comparações indiretas (54,56). Em publicação de evento científico da Cochrane, foi apontado que há um gap na literatura sobre como avaliar a qualidade de MAICs de forma a determinar a certeza da evidência apresentada por esse tipo de publicação. (60) Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, as MAICs não foram consideradas na avaliação do GRADE, sendo considerados apenas os estudos pivotais. (61,62)”. • De fato, não há na literatura uma ferramenta validada para avaliação da qualidade metodológica de uma MAIC. Os PARECERISTAS optaram por avaliar de forma qualitativa as MAICs incluídas, utilizando como base documentos sobre a avaliação crítica desta metodologia elaborados pelo NICE e Departamento de Epidemiologia da Universidade de Sorbonne, bem como um protocolo nacional.^{14,15,16} • Quanto aos estudos clínicos, o PROPONENTE utilizou a ferramenta <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (versão 2020) para avaliar a qualidade metodológica do estudo L-MIND por se tratar de um estudo de intervenção, porém não randomizado. Os PARECERISTAS utilizaram a mesma ferramenta, juntamente com a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane. A escolha dos PARECERISTAS se deve à publicação da última versão (2024) da ferramenta pela JBI, a qual incluiu alterações que permitem uma análise mais precisa deste tipo de estudo, mantendo também a avaliação pela ferramenta da Cochrane para manter consistência e a comparabilidade entre os documentos produzidos pela ANS.

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Salles, 2020 (44)				
	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. (51)

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS utilizando a ferramenta RoB da Cochrane.

Estudo / domínio		Estudo L-MIND
Geração da sequência de alocação		ALTO RISCO Citação: <i>"open-label, single-arm, phase 2 study"</i> Justificativa: estudo de braço único.
Sigilo de alocação		ALTO RISCO Justificativa: estudo de braço único.
Mascaramento (participant)	Sobrevida global	BAIXO RISCO Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.

Estudo / domínio		Estudo L-MIND
<i>es e equipe)</i>	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta completa	ALTO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	Não avaliado
<i>Mascaramento (avaliadores dos desfechos)</i>	Sobrevida global	BAIXO RISCO Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.
	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta completa	BAIXO RISCO <i>Citação: “assessed by an independent review committee, according to the 2007 International Working Group response criteria for malignant lymphoma”</i> Justificativa: O desfecho foi avaliado por um comitê independente.
	Qualidade de vida	Não avaliado
<i>Dados incompleto</i>	Sobrevida global	ALTO RISCO Justificativa: A análise não foi realizada por intenção de tratar. 81 pacientes foram tratados, e somente 30 finalizaram a fase de tratamento com tafasitamabe+lenalidomida. As perdas foram

Estudo / domínio		Estudo L-MIND
<i>s dos desfechos</i>		frequentemente associadas progressão da doença (n=32), a eventos adversos (n=8).
	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Idem acima
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta completa	ALTO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	Não avaliado
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT02399085) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.
<i>Outros vieses</i>		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da JBI para estudos quasi-randomizados

DOMÍNIO	RISCO DE VIÉS
	Estudo L-MIND
<i>Está claro no estudo qual é a “causa” e o que é o “efeito”? (temporalidade)</i>	Sim, pois o tratamento de interesse ocorre antes dos efeitos avaliados.
<i>Houve um grupo controle?</i>	Não, estudo de braço único.
<i>Os participantes incluídos nos grupos eram comparáveis?</i>	Não aplicável, pois não há grupo comparador para avaliar a comparabilidade entre os participantes.
<i>Os participantes incluídos receberam tratamento/cuidado</i>	Não aplicável, a ausência de grupo comparador impossibilita avaliar se efeito do tratamento pode ser atribuído a outras intervenções ou exposições aplicadas de forma diferentes entre grupos.

<i>semelhante, além da exposição ou intervenção de interesse?</i>		
<i>Houve múltiplas aferições dos desfechos?</i>	Sobrevida global	Não, o protocolo do estudo foi registrado (NCT02399085) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.
	Sobrevida livre de progressão	Idem acima
	Eventos adversos graves	Idem acima
	Qualquer evento adverso	Idem acima
	Taxa de resposta completa	Idem acima
	Qualidade de vida	Desfecho não mensurado
<i>Os desfechos foram avaliados de maneira semelhante entre grupos?</i>	Sobrevida global	Não aplicável pois não há grupo comparador
	Sobrevida livre de progressão	Idem acima
	Eventos adversos graves	Idem acima
	Qualquer evento adverso	Idem acima
	Taxa de resposta completa	Idem acima
	Qualidade de vida	Desfecho não mensurado
<i>Os desfechos foram medidos de forma confiável?</i>	Sobrevida global	Incerto, contudo, este desfecho provavelmente não é afetado pela maneira como é avaliado.
	Sobrevida livre de progressão	Incerto

	Eventos adversos graves	Idem acima
	Qualquer evento adverso	Idem acima
	Taxa de resposta completa	Idem acima
	Qualidade de vida	Desfecho não mensurado
<i>Houve seguimento completo dos participantes?</i>	Sobrevida global	Não, pois do total de 81 pacientes tratados, somente 30 finalizaram a fase de tratamento com tafasitamabe+lenalidomida. As perdas foram frequentemente associadas progressão da doença (n=32), a eventos adversos (n=8).
	Sobrevida livre de progressão	Idem acima
	Eventos adversos graves	Idem acima
	Qualquer evento adverso	Idem acima
	Taxa de resposta completa	Idem acima
	Qualidade de vida	Desfecho não mensurado
<i>A análise estatística foi apropriada?</i>	Sobrevida global	Sim, análises estatísticas apropriadas.
	Sobrevida livre de progressão	Idem acima
	Eventos adversos graves	Idem acima
	Qualquer evento adverso	Idem acima
	Taxa de resposta completa	Idem acima

	Qualidade de vida	Desfecho não mensurado
--	-------------------	------------------------

Instrumento com tradução livre; possível respostas: sim, não, pouco claro ou não aplicável

Quadro 20. Critérios para avaliação da qualidade metodológica das MAICs incluídas na análise do PARECERISTAS.

CRITÉRIOS	Cordoba, 2022	Cordoba, 2022 (resumo congresso)	Messori et al, 2022
Ausência de uma rede com comparador comum, ou disponibilidade apenas de estudos de braço único	Sim. Comentário: foram considerados para análise estudos de braço único <i>(unanchored indirect comparisons)</i>	Sim. Comentário: foram considerados para análise estudos de braço único <i>(unanchored indirect comparisons)</i>	Sim. Comentário: foram considerados para análise estudos de braço único <i>(unanchored indirect comparisons)</i>
Erro devido a covariáveis não consideradas	Não Comentário: realizada busca na literatura para encontrar potenciais comparadores e fatores de ajuste e validação dos parâmetros com especialistas. Ajuste realizado para o máximo de variáveis de prognóstico e efeito modificadores possíveis, preservando um tamanho amostral de pelo menos 20% e apresentação de diferentes cenários.	Incerto Comentário: mínimo detalhamento das informações por se tratar de um resumo de congresso.	Incerto Comentário: não há relato sobre busca na literatura para avaliar potenciais comparadores e as covariáveis a serem consideradas.

Métodos inapropriados de ajustes populacionais	<p>Sim</p> <p>Comentário: são relatados detalhes do modelo de ajuste/ponderação utilizado, como por exemplo tamanho amostral antes e depois do pareamento e a distribuição de pesos no MAIC. Contudo, o tamanho de amostra após ponderação foi reduzido, sugerindo que as populações não puderam ser facilmente pareadas, limitando a confiança na estimativa.</p>	<p>Incerto</p> <p>Comentário: mínimo detalhamento das informações por se tratar de um resumo de congresso.</p>	<p>Sim</p> <p>Comentário: não são relatados detalhes de do modelo de ajuste/ponderação utilizado.</p>
Definição inadequada da população alvo	<p>Sim</p> <p>Comentário: a população-alvo foi relatada e estimativas do efeito do tratamento são apresentadas. Contudo, as populações incluídas nos estudos se sobrepunham de maneira insatisfatória com a população do estudo L-MIND, como por exemplo idade, capacidade funcional do</p>	<p>Incerto</p> <p>Comentário: mínimo detalhamento das informações por se tratar de um resumo de congresso.</p>	<p>Incerto</p> <p>Comentário: são relatados dados sobre as características dos estudos incluídos e suas populações, contudo não há detalhes de do modelo de ajuste/ponderação utilizado.</p>

	paciente e tratamentos prévios realizados.		
Relato inadequado ou insuficiente da análise realizada	Não Comentário: são relatados dados como variáveis de prognóstico e modificadores de efeito, além da distribuição dos pesos, contudo, não são apresentadas as incertezas nas estimativas de efeito.	Incerto Comentário: mínimo detalhamento das informações por se tratar de um resumo de congresso.	Incerto Comentário: não são relatados dados como variáveis de prognóstico e modificadores de efeito, métodos estatísticos e incertezas nas estimativas de efeito.

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> • O estudo clínico incluído (L-MIND) apresenta limitações metodológicas inerentes a estudos de braço único, como falta de randomização e cegamento. Considerando a avaliação crítica realizada pelos PARECERISTAS, utilizando duas ferramentas distintas, ambas demonstram potenciais riscos de vieses no estudo L-MIND, fato que insere incertezas sobre a direção e o tamanho efeito da intervenção. • Os estudos de comparações indiretas, como MAIC, incluídos neste relatório, podem ter incertezas em suas estimativas devido à falta ou inconsistência no relato de suas publicações. Em especial, a ausência de um braço comparador comum, deve ser considerada como uma limitação importante, porque a validação do pareamento ou a utilização de medidas de efeito relativo não será possível. • Importante frisar que diversas fontes de heterogeneidade (como o desenho do estudo, critérios de elegibilidade, definições dos desfechos do estudo e momento das avaliações dos desfechos) foram identificadas e não puderam ser levadas em conta nas análises realizadas. Diante dessas questões, há uma preocupação significativa com o risco de viés nos resultados do MAIC.

Figura 3. Sumário da avaliação do risco de viés.

Salles 2020	Random sequence generation (selection bias)	●
	Allocation concealment (selection bias)	●
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	+
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	●
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	●
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	●
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	●
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	+
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	●
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	●
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	●
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	+
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	
	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	●
	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	●
	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	●
	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	●
	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	●
	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	
	Selective reporting (reporting bias)	+
	Other bias	+

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

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

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

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS

Tafasitamabe + lenalidomida					
Paciente ou população: adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo					
Contexto: ambulatorial					
Intervenção: tafasitamabe em combinação com lenalidomida					
Comparação: placebo, nenhum tratamento, quimioterapias e imunoterapias injetáveis contempladas no sistema de saúde suplementar					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)	Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
	Com tafasitamabe + lenalidomida				
Sobrevida global	SG mediana foi de 33,5 meses (IC 95%, 18,3 para não alcançado)	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Sobrevida livre de progressão	Sobrevida livre de progressão mediana de 11,6 meses (IC 95%, 6,3 a 45,7)	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Eventos adversos graves	58% dos participantes apresentaram eventos adversos graves	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Taxa de resposta	A taxa de resposta completa foi de 41,3%	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Qualquer evento adverso	91,4% dos participantes apresentaram eventos adversos	-	80 (1 ensaio clínico não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Qualidade de vida	Desfecho não mensurado	-	-	-	-
Legenda					
IC: Intervalo de confiança; LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas					
Explicações					
a. Ensaio clínico não randomizado (braço único experimental): redução de três níveis.					
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group					
Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito					
Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.					
Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito					
Muito baixa: temos muita pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.					

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências	
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE realizou a avaliação da qualidade das evidências pelo sistema GRADE tendo como referência o estudo L-MIND, assim como os PARECERISTAS. • O PROPONENTE considerou que a confiança nas estimativas encontradas eram de baixa certeza da evidência devido ao risco de viés e imprecisão dos dados. Os PARECERISTAS consideraram a evidência de certeza muito baixa, pelas mesmas razões, contudo entendeu que um estudo braço único com tamanho amostral pequeno gera grandes incertezas, penalizando o corpo de evidências em 3 níveis. • Devido a isso, os PARECERISTAS consideraram a certeza da evidência muito baixa para todos os desfechos (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos). Isso significa que qualquer estimativa numérica é incerta e não há conclusões robustas sobre a eficácia e segurança desta intervenção. Além disso, é importante destacar que a evidência considerada foi obtida em um estudo de braço único, e todas as informações disponíveis sobre os desfechos não são comparativas em relação a uma terapia já incorporada. • Tanto PROPONENTE como PARECERISTAS não avaliaram a certeza da evidência dos estudos de MAIC incluídos neste relatório devido à ausência de ferramentas validadas para este tipo de estudo até o momento. Dessa forma, não é possível concluir sobre a robustez dessa metodologia usando a abordagem GRADE. 	

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	Foram incluídas seis publicações, das quais quatro reportaram os resultados do EC 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	Esse Relatório de Análise Crítica (RAC) identificou um ensaio clínico fase II, sem grupo comparador e com alto risco de viés, avaliando o tafasitamabe + lenalidomida para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo

	<p>pacientes, com 74% dos pacientes com controle da doença. Além disso, as medianas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram de 12,1 meses e 19,6 meses respectivamente. Em termos de segurança, tafasitamabe + lenalidomida apresentou perfil gerenciável, sendo o principal evento adverso (EA) a neutropenia.</p> <p>Na comparação indireta de Cordoba et al., 2022, 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, observou-se resultados significativamente superiores a 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</p>	<p>LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo.</p> <p>Há incertezas (evidência de certeza muito baixa) sobre os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida quanto aos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave, frequência de participantes com pelo menos um evento adverso e taxa de resposta completa.</p> <p>Não existem revisões sistemáticas comparando diretamente tafasitamabe + lenalidomida com as tecnologias disponíveis na saúde suplementar. Três estudos de comparações indiretas usando MAIC foram encontrados avaliando tafasitamabe + lenalidomida e POLA+BR, BR e R-PECC. No entanto, esses estudos possuem limitações metodológicas importantes que limitam as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar.</p>
--	---	---

	<p>comparação ajustada. Na comparação indireta de Messori et al., 2022 entre 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>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000180_PTC - Revisão Sistemática – página 05]</p>	
Limitações	Não relatado.	<p>A principal limitação das evidências identificadas é a ausência de estudos experimentais comparativos entre o tafasitamabe + lenalidomida e as alternativas consideradas neste relatório de análise crítica. As incertezas inerentes ao tipo de análise disponível devem ser ressaltadas e consideradas no processo de tomada de decisão.</p> <p>O uso de estudos individuais com método de comparação indireta, como o matching-adjusted indirect comparisons (MAIC), apresenta limitações metodológicas importantes que podem impactar os resultados, como inconsistência os desequilíbrios residuais. A incorporação de tecnologias com base exclusivamente em comparações indiretas deve considerar a possibilidade de que</p>

		estudos futuros com comparação direta (<i>head to head</i>) possam ser conduzidos e que seus resultados possam modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.
Conclusões	<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>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000180_PTC - Revisão Sistemática – página 67]</p>	Com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico braço único, os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida são incertos para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo.

LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
<ul style="list-style-type: none"> • Com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico braço único, os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida são incertos para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo. • Os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida têm muito baixa certeza de evidência em todos os desfechos estudados. • Três estudos de comparações indiretas usando MAIC foram encontrados avaliando tafasitamabe + lenalidomida e POLA+BR, BR e R-PECC. No entanto, esses estudos possuem limitações metodológicas importantes que impedem conclusões robustas sobre a eficácia e

segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar.

- Destaca-se que a incorporação de tecnologias com base exclusivamente em comparações indiretas deve considerar a possibilidade de que estudos futuros com comparação direta (head to head) modifiquem a direção e o tamanho das estimativas de efeito.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto

Elemento	PROPONENTE	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	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.
Referências	Adequadas	Todas as referências utilizadas foram citadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

8. 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 para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- () Custos (análise parcial)
- (x) Custo-efetividade
- (x) Custo-utility
- () Custo-benefício

() Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none">• O PROPONENTE apresentou um modelo de sobrevida particionado, de três estados, para comparar tafasitamabe em combinação com lenalidomida com os comparadores de interesse.• O PROPONENTE apresentou adicionalmente um cenário alternativo com o comparador axicabtageno ciloleucel, que configura terapia celular e terapia avançada. Esta terapia não será considerada na análise pelos PARECERISTAS, uma vez que não está automaticamente coberta pela saúde suplementar, como as terapias injetáveis.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 27**.

Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado
Horizonte temporal	Toda a vida, aqui considerada em 20 anos	Tempo adequado: sim, considerando o modelo proposto
População-alvo	Pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante	Alinhado ao PICO: sim
Tecnologia	Tafasitamabe em combinação com lenalidomida	Alinhado ao PICO: sim
Comparador	<ul style="list-style-type: none">• Polantuzumabe vedotina, bendamustina e rituximabe (Pola-BR);	Alinhado ao PICO: sim, exceto terapia axicabtageno ciloleucel

	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximabe, gencitabina e oxaliplatina (R-GemOx); • Rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP); • Rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo (R-ICE); • Axicabtageno ciloleucel 	
Taxa de desconto anual	5%	Apropriado: sim, considerando o modelo proposto
Desfechos de saúde	Foram utilizadas as estimativas de efetividade resultadas da análise no PTC, derivadas do estudo L-MIND para tafasitamabe + lenalidomida. para os demais comparadores foi estimada indiretamente através da aplicação do hazard ratio (HR) obtido por uma MAIC.	Apropriado: sim, considerando o modelo proposto
Mensuração da efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e ganho em anos de vida (AV)	Apropriado: sim, considerando o modelo proposto
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	Utilizou-se os valores de utilidade de avaliação do NICE de polatuzumabe (TA649)	Adequado, porém é importante ressaltar que os dados não foram ajustados à população brasileira.
Estimativa de recursos e custos	Custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados aquisição e administração de medicamentos, custo de manejo do paciente em sobrevida livre de progressão (SLP) e	Por padrão, a ANS utiliza o preço de fábrica e o ICMS de 18% para todas as análises. Deste modo, preserva-se a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados

	em progressão (DP), monitoramento e manejo EAs. <ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos: estimados a partir da lista CMED de abril/2024. • Outros custos: padrão de uso de recursos estimado a partir da submissão de polatuzumabe ao NICE. Custos baseados na CBHPM 2023. 	em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.
Unidade monetária	Real	Adequado
Método de modelagem	Modelo de sobrevida particionado	Apropriado: sim, considerando o modelo proposto
Pressupostos do modelo	<ul style="list-style-type: none"> • Estados de saúde considerados no modelo foram: SLP, doença em progressão (PD) e morte. O modelo adota uma premissa de cura, a partir de 5 anos após o início do tratamento, o que implica que, para os pacientes que permanecem em SLP após 5 anos do início do tratamento, a taxa de mortalidade passa a ser equivalente aquela da população geral. Além disso, o modelo considera o conceito de SLP prolongada, após 2 anos em SLP, onde o monitoramento do paciente passa a ocorrer em intervalos mais prolongados. 	Não se aplica

	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes iniciam a simulação em SLP e, ao longo do tempo, podiam migrar para os diferentes estados de saúde em ciclos de 4 semanas. Dados demográficos provenientes do estudo L-MIND. Dados antropométricos: Pesquisa Vigitel, 2021 	
Métodos analíticos	<p>O PROPONENTE apresentou análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas variando os principais parâmetros utilizados no modelo.</p> <p>Foi apresentada um plano de custo-efetividade com o resultado da análise probabilística.</p>	Não se aplica
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	<p>Apresentada nem planilha de Microsoft Excel®</p>	Adequado

ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços; LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; PF: Preço de Fábrica.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> PROponente validou em um painel de especialistas tanto o tempo para cura, quanto para a SLP prolongada. O horizonte temporal considerou-se o acompanhamento do paciente por até 20 anos, considerando a idade média inicial dos pacientes, de 69 anos. PROponente não contemplou na análise principal os custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, pois não condizem com a perspectiva adotada.

- O PROPONENTE utilizou parâmetros clínicos estimados a partir do estudo de braço único L-MIND e do estudo MAIC (Cordoba, 2022). Dessa forma, cabe também considerar as limitações da análise MAIC já citadas.
- O PROPONENTE realizou análise com o comparador axicabtageno ciloleucel, que é uma terapia celular não incorporada à saúde suplementar. Por esse motivo os PARECERISTAS não consideraram este comparador como alinhado ao PICO e como parte da análise.

8.2 Resultados

Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Todos os parâmetros utilizados na análise foram apresentados pelo PROPONENTE.	Adequado
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	Os autores apresentaram as estimativas de custo e efetividade incremental por cada intervenção e uma razão de custo efetividade incremental baseada no resultado do modelo de sobrevida particionado.	Adequado considerando o modelo utilizado
Análise de sensibilidade	Os autores analisaram as incertezas do modelo variando parâmetros de custo e parâmetros estruturais.	Adequado
Caracterização da heterogeneidade	Não realizada	Adequado

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
Não há

Quadro 27. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Tabela 18. Resultado da análise de custo-efetividade.

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

Fonte: Elaboração própria. 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; R-DHAP: rituximabe + dexametasona + citarabina + cisplatina; R-ICE: rituximabe + ifosfamida + carboplatina + etoposídeo.

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE	
<ul style="list-style-type: none"> Tafasitamabe + lenalidomida comparado as alternativas avaliadas neste relatório resultou em maior custo com maior efetividade. 	

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 28. Componentes da discussão e conclusões

Componente	PROONENTE	Análise da proposta
Principais achados	“O cenário base considerou um horizonte temporal de 20 anos e a	O modelo adotado pelo PROPONENTE é adequado para a situação clínica em questão no seu caso base.

	<p>aplicação de uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos. (...)</p> <p>A comparação de tafasitamabe + lenalidomida comparado a Pola-BR resultou em maior custo com maior efetividade. Esta combinação resultou em uma RCUI de aproximadamente R\$ 55 mil por AVAQ ganho, resultado, este, considerado muito custo-efetivo frente ao limiar alternativo de três vezes o PIB per capita nacional (R\$ 150 mil) proposto pela CONITEC para doenças raras. (...)</p> <p>Os demais regimes baseados em rituximabe mostraram efetividade bastante inferior àquela estimada para tafasitamabe + lenalidomida, conforme visto na fronteira de eficiência, da Figura 6. Assim como em publicação de Kurte et al., 2023, (28) axicabtageno ciloleucel mostrou-se a terapia mais custosa entre todas as alternativas terapêuticas.”</p> <p>[20242000204_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 38 – 40]</p>	<p>O cenário alternativo (com axicabtageno ciloleucel) não é adequado, pois esta terapia não é coberta pela saúde suplementar no momento desta análise.</p>
Limitações	<p>“A principal limitação do modelo se refere aos dados de eficácia utilizados para a parametrização do mesmo, provenientes do estudo L-MIND, um estudo de fase 2 sem braço comparador. Desta forma, foi necessário recorrer a uma MAIC, de comparação indireta, que ajustou a população do estudo L-MIND às características basais dos estudos de</p>	<p>As principais limitações associadas à análise apresentada referem-se à confiança nos parâmetros clínicos, derivados de apenas um ensaio clínico de braço único e de uma análise de comparações indiretas com MAIC. Quanto à derivação do QALY, a referência apresentada é da população britânica, não sendo realizado nenhuma</p>

	<p>Pola-BR e R-GemOX. Para a comparação com R-DHAP e R-ICE recorreu-se a premissa de que os regimes teriam o mesmo efeito relativo de R-GemOx, por tratar-se de regimes baseados em rituximabe associado à quimioterapia. Já para a comparação com axicabtageno ciloleucel recorreu-se a uma comparação <i>naïve</i>. Assim, estas comparações podem apresentar alguma fragilidade, que é menor quando se observa a comparação com Pola-BR, onde tafasitamabe + lenalidomida mostrou-se uma opção de tratamento custo-efetiva.”</p> <p>[20242000204_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 46 - 47]</p>	<p>aproximação com a população brasileira. Deve-se considerar as incertezas na eficácia e segurança do tafasitamabe+lenalidomida comparado ao tratamento já disponível na saúde suplementar, dadas as limitações dos estudos disponíveis.</p>
<p>Generalização dos achados</p> <p>Implicações para a prática</p>	<p>“É importante ressaltar que os resultados da avaliação econômica em saúde aqui descritos estão alinhados com outras publicações internacionais, (27,28) que apesar de se apresentarem em contextos diferentes daqueles vistos no cenário nacional, são qualitativamente próximos, ressaltando a coerência do modelo aqui apresentado.</p> <p>Assim, conclui-se que MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida é uma opção terapêutica eficaz, segura e que proporciona benefícios econômicos para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou</p>	<p>Apesar do RCEI identificado, a análise de impacto orçamentário deve ser considerada para uma eventual inclusão de novas opções terapêuticas que irão concorrer pelo <i>market share</i> com as tecnologias já incorporadas.</p> <p>A disposição de pagar e disponibilidade de recursos a serem dispendidos varia bastante entre países. Ademais, as limitações dos dados clínicos, juntamente com a não utilização de dados de utilidade brasileiros limitam a generalização desta conclusão.</p>

	refratário não elegíveis ao transplante no contexto da ANS.” [20242000204_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 49]	
--	--	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE
O PROPONENTE realizou análise de cenário alternativo com o comparador axicabtageno ciloleucel, que é uma terapia celular não incorporada à saúde suplementar. A análise de ATS para incorporação de nova tecnologia ao rol da ANS pressupõe que a nova tecnologia seja comparada a tecnologias já disponíveis no âmbito da Saúde Suplementar. Uma vez que o axicabtageno ciloleucel não se encaixa nessa premissa, ele não deve ser considerado como comparador na presente análise crítica. Apenas o cenário principal sem este comparador foi considerado.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 29. Elementos pós-texto

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	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.
Referências	Adequadas	Adequadas

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE
Não há

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

9. 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 orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 30. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Tafasitamabe + lenalidomida	Adequado	Tafasitamabe + lenalidomida
Comparador	POLA-BR: polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe R-Gemox: rituximabe, gencitabina, oxaliplatina	Parcialmente adequado	Os três esquemas de quimioterapia são adequados como comparadores. A terapia celular não foi considerada pois não está coberta no sistema de saúde suplementar.

	R-DHAP: rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina R-ICE: rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo Axicabtageno ciloleucel		
Cenários	Cenário de referência: sem tafasitamabe + lenalidomida Cenário projetado: Com tafasitamabe + lenalidomida Cenário alternativo: Com tafasitamabe + lenalidomida e axicabtageno	Parcialmente adequado	O comparador axicabtageno e o cenário com sua participação não serão considerados, visto que essa tecnologia não é coberta pela saúde suplementar no momento desta análise
Participação no mercado	Cenário de referência: TAFA + LEN (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 (23,6%, 30,8%, 29,1%, 27,7%, 26,3%) R-ICE: (46,5%, 44%, 41,5%, 39,5%, 37,5%) Cenário projetado: TAFA + LEN (7%, 12%, 17%, 21% e 25%)	Parcialmente adequado	O comparador axicabtageno e o cenário com sua participação não serão considerados, visto que essa tecnologia não é coberta pela saúde suplementar no momento desta análise

	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%) Cenário alternativo: TAFA + LEN (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) POLA-BR (7%, 12%, 17%, 21% e 25%) R-Gemox (12,5%, 11,0%, 9,4%, 8,2%, 6,8%) R-DHAP (29,2%, 25,7%, 21,9%, 19,1%, 15,9%) R-ICE: (41,8%, 36,8%, 31,3%, 27,3%, 22,8%) Axicabtageno (2,5%, 2,5%, 3,5%, 3,5%, 4,5%)		
<i>População</i>			
População	Ano 1: 792 Ano 2: 808 Ano 3: 825 Ano 4: 841 Ano 5: 857	Adequado	Foram assumidos os mesmos parâmetros adotados pelo proponente para a estimativa do da população. As

			diferenças se devem a base populacional adotada pelo proponente que é maior e considera 26,1% de pessoas cobertas pelo plano.
Cálculo da população elegível	Incidência estimada de LDGCB: variação de 9,29 por 100 mil habitantes em 2024 até 9,83 por 100 mil habitantes em 2028 (17) Porcentagem de pacientes refratários ou recidivados: 30% (18) Porcentagem de pacientes não elegíveis a transplante: 50% (19) Pacientes com acesso a plano de saúde: 26,1% (20)	Adequado	Os PARECERISTAS julgaram adequado os parâmetros apresentados pelo PROPONENTE e usaram os mesmos.
Subgrupos	Não considerado	Adequado	Não considerado
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	Custo de aquisição e administração de medicamentos Custo de monitoramento	Por padrão, a ANS utiliza o preço de fábrica e o ICMS de 18% para todas as análises. Deste modo, preserva-se a comparabilidade entre as avaliações e a validade	Custos de aquisição de medicamentos (tabela CMED) com preço de fábrica e ICMS de 18%.

	<p>Custo de manejo de eventos adversos</p> <p>Custo de manejo da doença</p>	<p>temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição</p> <p>Eventuais variações do preço podem ser apresentadas em análise de sensibilidade.</p>	
<p>Componentes e fontes (comparadores)</p>	<p>“O custo de aquisição de medicamentos baseou-se nos preços da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de abril/2024. (23)</p> <p>Para esta análise assumiu-se o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS, quando aplicável. Foram utilizados os preços dos medicamentos de referência.”</p> <p>“Os itens de custo utilizados para o monitoramento dos pacientes foram definidos com base nos itens utilizados na submissão de</p>		<p>Custos de aquisição de medicamentos (tabela CMED) com preço de fábrica e ICMS de 18%.</p>

	polatuzumabe ao NICE. (20) Isso aplica-se também para a frequência de uso de cada recurso de saúde considerado (ANEXO 2).”		
Custos associados	Não considerados	Adequado	Idem
Custos não incluídos	Custo de tratamentos subsequentes: não considerados, pois sua seleção poderia enviesar os resultados. Desta forma, considerou-se apenas o custo de manejo da doença em pacientes em progressão.	Adequado	Idem
Ajustes	Não realizados	Adequado	Idem

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE
Os parâmetros do PROPONENTE foram considerados adequados.

Quadro 31. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente		PARECERISTAS	
Ano	População (incidência)	Ano	População (incidência)
Ano 1	792	Ano 1	718

Ano 2	808	Ano 2	723
Ano 3	825	Ano 3	727
Ano 4	841	Ano 4	731
Ano 5	857	Ano 5	734
Total	4.123	Total	3.633
Média anual	825	Média anual	727
Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE			
As diferenças entre as estimativas se devem às diferentes bases populacionais usadas, isto é, ao usar os mesmos parâmetros sobre base populacional cedida pela ANS, a estimativa dos PARECERISTAS foi menor do que a do PROPONENTE.			

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

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

R-DHAP	30,1%	26,6%	23,1%	20,3%	17,5%
R-ICE	43,0%	38,0%	33,0%	29,0%	25,0%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE

A participação de mercado apresentada pelos PROPONENTES foi considerada adequada, uma vez que a segunda linha para pacientes com LDGCB pode ter mais de uma função, isto é, pode ser agressiva, convencional ou paliativa (Danese, 2016).

9.2 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

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo PROPONENTE, principalmente a adequação da precificação dos medicamentos, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no **Quadro 29** (quarta coluna).

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do relatório
Preço da tecnologia	Apresentado pelo PROPONENTE na aba “Custos” da planilha de AIO submetida [20242000180_Planilha Análise de Impacto Orçamentário – AIO]	Por padrão, a ANS utiliza o preço de fábrica e o ICMS de 18% para todas as análises. Deste modo, preserva-se a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição	Apresentado como Anexo na planilha auxiliar de custos. O PROPONENTE caracterizou por meio de microcusteio os custos de: administração, aquisição, pré-medicação, monitoramento, manejo de eventos adversos graves e manejo da doença.
Impacto por cenário	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 738.333.754,00 Alternativo: R\$ 1.061.929.533,00	Adequado considerando os parâmetros utilizados	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 534.881.297,02 Alternativo: R\$ 717.739.020,10
Impacto incremental	Alternativo – atual = R\$ 323.595.779,00	Adequado considerando os parâmetros utilizados	Alternativo – atual = R\$ 182.857.723,08
Caracterização da incerteza	PROponente realizou análise univariada de participação de mercado	Adequado	Não se aplica.

	<p>e taxa de recidivados/refratários.</p> <p>“Considerando as variações propostas, o impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, variou entre R\$ 259 milhões e R\$ 395 milhões.”</p> <p>[20242000204_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 25]</p>		
--	--	--	--

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Devido à complexidade da análise, foi necessário estimar o custo anual dos esquemas terapêuticos por ciclo e por ano. Deste modo, os parâmetros de custo e fontes de dados estão apresentados na Planilha auxiliar de custos, na planilha padronizada da ANS. O PROPONENTE apresentou os componentes de custo de microcusteio nos Anexos 1, 2 e 3 do documento 20242000204_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
<p>O custo total de tratamento da intervenção e dos comparadores diferiu na escolha dos valores unitários. Quando havia somente o medicamento novo (referência), o custo de PF 18% foi eleito. Se houvesse mais de uma apresentação farmacêutica cabível, os PARECERISTAS calcularam o custo da unidade farmacêutica para escolher a mais barata. Caso houvesse medicamentos genéricos ou similares, os PARECERISTAS fizeram média simples entre o original e os similares. Caso não houvesse medicamento novo (referência) na tabela CMED, os PARECERISTAS fizeram a média simples dos similares.</p>

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROPONENTE				
Período	Cenário de Referência (análise principal)	Cenário alternativo (análise principal)	Cenário de Referência (análise de sensibilidade)	Cenário alternativo (análise de sensibilidade)
2024	R\$ 109.450.001,00	R\$ 135.496.293,00	Desconsiderado	Desconsiderado
2025	R\$ 130.399.189,00	R\$ 176.194.207,00	Desconsiderado	Desconsiderado
2026	R\$ 149.803.018,00	R\$ 216.128.575,00	Desconsiderado	Desconsiderado
2027	R\$ 166.125.980,00	R\$ 249.840.163,00	Desconsiderado	Desconsiderado
2028	R\$ 182.555.566,00	R\$ 284.270.295,00	Desconsiderado	Desconsiderado
Total	R\$ 738.333.754,00	R\$ 1.061.929.533,00	Desconsiderado	Desconsiderado
PARECERISTAS				
Período	Cenário de Referência	Cenário alternativo	Cenário de Referência (análise de sensibilidade)	Cenário alternativo (análise de sensibilidade)
2025	R\$ 87.824.063,05	R\$ 103.152.492,74	Não realizado	Não realizado
2026	R\$ 97.837.336,58	R\$ 124.421.057,77	Não realizado	Não realizado
2027	R\$ 108.092.440,01	R\$ 145.887.297,56	Não realizado	Não realizado
2028	R\$ 116.395.587,29	R\$ 163.353.019,31	Não realizado	Não realizado
2029	R\$ 124.731.870,08	R\$ 180.925.152,71	Não realizado	Não realizado
Total	R\$ 534.881.297,02	R\$ 717.739.020,10	Não realizado	Não realizado

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<ul style="list-style-type: none"> As divergências entre as análises dos PARECERISTAS e PROPONENTE se devem a bases populacionais distintas (IBGE e ANS), além da escolha dos custos unitários dos medicamentos.

- Destaca-se, também, que o PROPONENTE apresentou cenário alternativo com a introdução de axicabtageno (terapia avançada de CAR-T). Uma vez que essa terapia ainda não é coberta pela Saúde Suplementar, o cenário citado foi desconsiderado na presente análise.

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROPONENTE		
Período	Cenário 1 – Referência (análise principal)	Cenário 2 – Referência (análise de sensibilidade)*
2024	R\$ 26.046.292,00	Desconsiderado
2025	R\$ 45.795.018,00	Desconsiderado
2026	R\$ 66.325.557,00	Desconsiderado
2027	R\$ 83.714.183,00	Desconsiderado
2028	R\$ 101.714.728,00	Desconsiderado
Total	R\$ 323.595.779,00	Desconsiderado
Médio	R\$ 64.719.155,80	Desconsiderado
PARECERISTAS		
Período	Cenário 1 – Referência	Cenário 2 - Referência
2025	R\$ 15.328.429,69	Não realizado
2026	R\$ 26.583.721,19	Não realizado
2027	R\$ 37.794.857,55	Não realizado
2028	R\$ 46.957.432,02	Não realizado
2029	R\$ 56.193.282,63	Não realizado
Total	R\$ 182.857.723,08	Não realizado
Médio	R\$ 36.571.544,62	Não realizado

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

O PROPONENTE apresentou cenário alternativo com a introdução de axicabtageno (terapia avançada de CAR-T). Uma vez que essa terapia ainda não é coberta pela Saúde Suplementar, o cenário citado foi desconsiderado na presente análise.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	PROponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“estimou-se um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 26 milhões, no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 102 milhões no quinto ano, resultando em um impacto incremental acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 294 milhões, o que representa um incremento de R\$ 1,07 por beneficiário de plano de saúde no Brasil, no cenário base, onde axicabtageno ciloleucel não é uma alternativa de tratamento para pacientes com LDGCB recidivado ou refratário.”</p>	<p>O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do tafasitamabe associado a lenalidomida foi de R\$ R\$ 182.857.723,08 (média anual de R\$ 36.571.544,62) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e <i>market share</i> alvo de 25% no quinto ano.</p> <p>A população elegível a tafasitamabe + lenalidomida tem características peculiares que podem alterar o perfil de resposta ao medicamento, ao passo que têm poucas opções terapêuticas eficazes. A tomada de decisão econômica deve considerar a fragilidade dos dados clínicos e a magnitude do impacto orçamentário, ainda levando</p>

		em conta a necessidade terapêutica não atendida.
Limitações	Não apresentado	<p>As limitações da análise envolvem as incertezas na estimativa populacional, <i>market share</i> e duração de tratamento.</p> <p>A escassez de dados brasileiros atualizados e confiáveis limitou de forma importante a análise, pois é difícil estimar com precisão a população a ser beneficiada. Ademais, os custos praticados pelas operadoras de saúde podem impactar de forma significativa as estimativas.</p>
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>“Assim, conclui-se que MINJUVI® (tafasitamabe) em combinação com lenalidomida é uma opção terapêutica eficaz, segura e que proporciona benefícios econômicos para pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário não elegíveis ao transplante no contexto da ANS.”</p>	<p>As conclusões do ponto de vista econômico são similares às apresentadas do PROPONENTE.</p> <p>As limitações das evidências de efetividade devem ser consideradas para a tomada de decisão.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE
Não há.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 38. Elementos pós-texto

Critério	PROponente	Análise da proposta
----------	------------	---------------------

Declaração de conflito de interesse	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.
Referências	Adequadas	Adequadas

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS

Agência	PROPONENTE	PARECERISTAS
Canada's Drug Agency <u>Canada's Drug Agency CDA-AMC (cadth.ca)</u>	<p>Não incorporado (ano de avaliação 2022)</p> <p>Indicação: 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>Justificativa: incertezas sobre as evidências clínicas</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204 PTC - Revisão Sistemática – página 23]</i></p>	<p>Não recomendou que o tafasitamabe em combinação com a lenalidomida seja reembolsado durante o tratamento de pacientes adultos com pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário não especificado, incluindo DLBCL decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para TCTH autólogo. A evidência clínica não foi suficientemente forte para demonstrar se o tratamento com Minjuvi em combinação com lenalidomida beneficia esta população, nem se levaria a melhores resultados para os pacientes em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis.</p> <p><u>[https://www.cadth.ca/tafasitamab]</u></p>
Conitec, Brasil <u>http://conitec.gov.br</u>	<p>Não apresentado.</p>	<p>Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.</p>
NICE, Inglaterra <u>www.nice.org.uk</u>	<p>Não incorporado (ano de avaliação 2023)</p> <p>Indicação: pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário,</p>	<p>Não recomendou que o tafasitamabe em combinação com a lenalidomida seja reembolsado durante o tratamento de pacientes adultos com pacientes adultos com LDGCB</p>

	<p>que são inelegíveis para TCTH autólogo</p> <p>Justificativa: incertezas sobre as evidências clínicas (falta de robustez, tamanho amostral reduzido) e sobre a avaliação econômica.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204 PTC - Revisão Sistemática – página 23]</p>	<p>recidivado ou refratário, e que não são elegíveis para TCTH autólogo. A evidência clínica provém de um pequeno estudo que não comparou diretamente tafasitamabe mais lenalidomida com qualquer outro tratamento e comparações indiretas. As estimativas de custo-afetividade estão acima do limiar que o NICE considera ser aceitável para tratamentos de fim de vida.</p> <p>[https://www.nice.org.uk/guidance/ta883]</p>
<p>PBS, Austrália</p> <p>http://www.pbs.gov.au/pbs/home</p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.</p>
<p>SMC, Escócia</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p>	<p>Não incorporado (ano de avaliação 2023)</p> <p>Indicação: em combinação com lenalidomida para pacientes adultos com LDGCB, que são inelegíveis para TCTH autólogo</p> <p>Justificativa: incertezas sobre as evidências clínicas (falta de robustez, tamanho amostral reduzido) e sobre a avaliação econômica.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204 PTC - Revisão Sistemática – página 23]</p>	<p>Não recomendou que o tafasitamabe em combinação com a lenalidomida seja reembolsado durante o tratamento de pacientes adultos com pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, e que não são elegíveis para TCTH autólogo. A justificativa da empresa requerente relativa ao custo do tratamento em relação aos seus benefícios para a saúde não foi suficiente e, além disso, a empresa não apresentou uma análise clínica e econômica suficientemente robusta para obter aceitação pela SMC.</p>

		[https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafasitamab-minjuvi-full-smc2522/]
MINISTERIO DE SANIDAD, Espanha	<p>Incorporado (ano de avaliação 2024)</p> <p>Indicação: em combinação com lenalidomida para pacientes adultos com LDGCB, que são inelegíveis para TCTH autólogo.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204 PTC - Revisão Sistemática – página 23]</p>	<p>Recomendou o tafasitamabe em combinação com a lenalidomida durante o tratamento de pacientes adultos com pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, e que não são elegíveis para TCTH autólogo.</p> <p>A avaliação da eficácia e dos efeitos secundários do tafasitamab baseia-se num estudo de baixa qualidade e em 2 comparações indiretas.</p> <p>[Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos]</p>
INESSS, Canadá-Quebec	<p>Incorporado (ano de avaliação 2022)</p> <p>Indicação: em combinação com lenalidomida para pacientes adultos com LDGCB, que são inelegíveis para TCTH autólogo.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000204 PTC - Revisão Sistemática – página 23]</p>	<p>Recomendou o tafasitamabe em combinação com a lenalidomida durante o tratamento de pacientes adultos com pacientes adultos com LDGCB recidivado ou refratário, e que não são elegíveis para TCTH autólogo.</p> <p>A avaliação da eficácia e dos efeitos secundários do tafasitamabe baseia-se num estudo de baixa qualidade e em 2 comparações indiretas.</p> <p>[https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-description/extrait-davis-au-ministre/minjuvi-6101.html]</p>

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; INESSS: The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium. TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

Além das agências apresentadas acima, O PROPONENTE também cita que as agências de ATS da Grécia, Itália, Polônia e Dinamarca avaliaram MINJUVI® (tafasitamabe), aprovando-o com recomendação.

10.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas outras necessidades de adequação de infraestrutura para a correta utilização de tafasitamabe associado a lenalidomida, que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

10.3. Conclusões

Com base em evidências de muito baixa certeza, oriundas de um ensaio clínico braço único, os efeitos do tafasitamabe + lenalidomida são incertos para o tratamento de adultos com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo LDGCB transformado de linfoma de baixo grau, não elegíveis ao TCTH autólogo. Três estudos de comparações indiretas usando MAIC foram encontrados avaliando tafasitamabe + lenalidomida e POLA+BR, BR e R-PECC. No entanto, esses estudos possuem limitações metodológicas importantes que limitam as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar.

O PROPONENTE apresentou a análise de *custo-utilidade* sob a perspectiva da saúde suplementar em um horizonte temporal de 20 anos. O custo incremental do tafasitamabe + lenalidomida foi de R\$ 39.396 em comparação com POLA-BR; de R\$ 199.165,00 em comparação com R-Gemox; de R\$ 256.563,00 em comparação com R-DHAP; e de R\$ 259.481,00 em comparação com R-ICE.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do tafasitamabe associado a lenalidomida foi de **R\$ 182.857.723,08 (média anual de R\$ 36.571.544,62)** em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um market share alvo de 25% no quinto ano.

11. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Messori A, Rivano M, Mengato D, Chiumente M. Treatments for Relapsed-Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Preliminary Evaluation of the Place in Therapy of Glofitamab, a Bispecific Monoclonal Antibody. *Cureus*. 2022 Dec 31;14(12):e33169. doi: 10.7759/cureus.33169.
6. Aiman et al. Efficacy and Safety of Lenalidomide Based Regimens in Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Blood*, 2020. V 136, Issue 0, pp. 13-14
7. Christ, M.M. Tafasitamab as a new treatment option for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)*

Tafasitamab als neue Behandlungsoption bei Rezidiv und bei therapierefraktären Patienten. 2022. v 40, Issue 1, pp. 50-51

8. Kim J, Cho J, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. Efficacy of Salvage Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Including Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat.* 2023 Jul;55(3):1031-1047. doi: 10.4143/crt.2022.1658. Epub 2023 Mar 13.

9. Estudio LMIND

- 9.1. Düll J, Abrisqueta P, Andre M, Augustin M, Gaidano G, Barca EG, et al. Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the Phase II L-MIND study. *Oncol Res Treat* 2023; 46:214.
- 9.2. Dull J, Maddocks KJ, Barca EG, Jurczak W, Liberati AM, Obr A, et al. Long-term analyses from l-mind, a phase ii study of tafasitamab (mor208) combined with lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r dlbcl). *HemaSphere* 2021; 5:690-691.
- 9.3. Düll J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, Obr A, et al. Long-term analyses from L-MIND, a phase II study of tafasitamab (MOR208) combined with lenalidomide (LEN) in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *J Clin Oncol* 2021; 39.
- 9.4. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Augustin M, Gaidano G, Barca EG, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Tafasitamab in Patients With Relapsed or Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Final Results From the Phase II L-MIND Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2023; 23:S433-S434.
- 9.5. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Augustin M, Gaidano G, Barca EG, et al. Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the phase II L-MIND study. *Cancer Res* 2023; 83.
- 9.6. Duell J, Abrisqueta P, Dreyling M, Gaidano G, Barca EG, Jurczak W, et al. Five-Year Subgroup Analysis of Tafasitamab + Lenalidomide From the Phase II L-MIND Study in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2023; 23:S436-S437.
- 9.7. Duell J, Abrisqueta P, Dreyling MH, Gaidano G, Barca EG, Jurczak W, et al. Five-year subgroup analysis of tafasitamab + lenalidomide from the phase II L-MIND study in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2023; 41:e19522.
- 9.8. Duell J, Dreyling M, Gaidano G, Kalakonda N, Gonzalez Barca EM, Liberati AM, et al. Estimates of Survival and Life Expectancy with Tafasitamab Plus Lenalidomide in the L-Mind Study

Compared with Real-World Standard-of-Care for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 2023; 142:6286.

- 9.9. Duell J, González-Barca E, Augustin M, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Res Treat* 2020; 43:63-64.
- 9.10. Duell J, Jurczak W, Liberati AM, Halka J, Carbó EP, Abrisqueta Costa P, et al. L-Mind: A Safety and Efficacy Analysis of Tafasitamab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) Receiving Treatment for at Least 2 Years. *Blood* 2022; 140:6596-6598.
- 9.11. Duell J, Maddocks K, González Barca E, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, et al. Update of the single-arm phase II L-mind study of MOR208 plus lenalidomide in relapsed/ refractory diffuse large B-cell lymphoma: High overall response rates in patient subgroups with poor prognosis. *HemaSphere* 2019; 3:100.
- 9.12. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, Obr A, et al. Long-term analyses from l-mind, a phase ii study of tafasitamab plus lenalidomide (LEN) in patients (PTS) with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/R DLBCL). *Hematol Oncol* 2021; 39:58-61.
- 9.13. J D, A O, M A, J E, H L, S G, et al. CD19 expression is maintained in DLBCL patients after treatment with tafasitamab plus lenalidomide in the L-MIND study. *United States*, 2022:468-472.
- 9.14. J D, KJ M, E G-B, W J, AM L, S DV, et al. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021.
- 9.15. J D, KJ M, E G-B, W J, AM L, S DV, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Italy*, 2021:2417-2426.
- 9.16. J D, P A, M A, G G, E G-B, W J, et al. 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. *Italy*, 2024:553-566.
- 9.17. González-Barca E, Duell J, Cavallo F, Sancho J-M, Nagy Z, Abrisqueta P, et al. Efficacy of Tafasitamab (MOR208) Combined with Lenalidomide in Patients with High-Risk Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the L-Mind Study. *Blood* 2020; 136:1-2.

- 9.18. Maddocks KJ, Barca EG, Jurczak W, Liberati AM, Duell J, Nagy Z, et al. L-mind: MOR208 combined with lenalidomide (LEN) in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma (R-R DLBCL)-A single-arm phase II study. *J Clin Oncol* 2017; 35.
- 9.19. Maddocks KJ, Duell J, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, de Vos S, et al. Long-Term Subgroup Analyses from L-Mind, a Phase II Study of Tafasitamab (MOR208) Combined with Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 2020; 136:19-21.
- 9.20. Salles G, Duell J, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the phase II l-mind study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *HemaSphere* 2020; 4:560-561.
- 9.21. Salles G, Duell J, González-Barca E, Jurczak W, Marina Liberati A, de Vos S, et al. ABCL-170: Long-Term Outcomes from the Phase II L-MIND Study of Tafasitamab (MOR208) Plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2020; 20:S267-S268.
- 9.22. Salles G, Goswami B, Bagnardi V, Dey D, Winderlich M, Ambarkhane S, et al. Estimation of Long-Term Survival with Tafasitamab + Lenalidomide in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 2020; 136:9-10.
- 9.23. Salles G, Goswami B, Bagnardi V, Dey D, Winderlich M, Ambarkhane S, et al. Estimation of long-term survival with tafasitamab + lenalidomide (LEN) in relapsed/ refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *Hematol Oncol* 2021; 39:254-256.
- 9.24. Salles G, Goswami B, Bagnardi V, Dey D, Winderlich M, Ambarkhane S, et al. Estimation of long-term survival with Tafasitamab + Lenalidomide (LEN) in relapsed/ refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *HemaSphere* 2021; 5:242.
- 9.25. Salles GA, Duell J, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, et al. Single-arm phase ii study of mor208 combined with lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma: L-mind. *Blood* 2017; 130.
- 9.26. G S, J D, E GB, O T, W J, AM L, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *England*, 2020:978-988.
- 9.27. A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined With MOR00208 in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL), 2015.

10. Córdoba R, et al. POSB23 Tafasitamab Plus Lenalidomide (T-L) Versus Standard of Care (SoC) Including 3 Rituximab-Based Treatments or Lenalidomide Monotherapy in Patients with Non-Transplant Eligible Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NTE R/R DLBCL): A Matching Adjusted Indirect Treatment Comparison (MAIC). *Value Health* 2022; 25:S29.
11. Córdoba R, 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. *Advances in therapy* 2022; 39:2668-2687.
12. Messori & Caccese E. Treatments for relapsed-refractory diffuse large B-cell lymphoma: comparison of overall survival outcomes observed with four novel agents. *European review for medical and pharmacological sciences* 2022; 26:4666-4670.
13. Barker TH, Habibi N, Aromataris E, Stone JC, Leonardi-Bee J, Sears K, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for quasi-experimental studies. *JBI Evid Synth* 2024; 22:378-388
14. Farinasso CM, Rocha AP, Medeiros FC, Marra LP, Silva Parreira PC, Oliveira LA, et al. Mapping the characteristics, concepts and methodologies of matching-adjusted indirect comparison studies assessing pharmacological therapies in oncology: a scoping review protocol. *BMJ Open* 2023; 13:e072156.
15. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making* 2018; 38:200-211.
16. Serret-Larmande A, Zenati B, Dechartres A, Lambert J, Hajage D. A methodological review of population-adjusted indirect comparisons reveals inconsistent reporting and suggests publication bias. *J Clin Epidemiol* 2023; 163:1-10
17. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Arnason JEA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2022;63(1):54–63. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>
18. Pennings ERA, Durmaz M, Visser O, Posthuma EFM, Issa DE, Chamuleau MED, et al. Treatment and outcomes for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands. *Blood Cancer J* [Internet]. 2024 Jan 4;14(1):3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00970-z>
19. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 4;384(9):842–58. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2027612>

20. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet [Internet]. 2024. Available from: <http://www.ans.gov.br/anstabnet>

12. ANEXOS

Anexo 1. *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
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				12 e 13
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				13
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				14
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.			x		14
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				17 e 18
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	x				18

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				19 a 23
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				22
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		29
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				29 a 36
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				29 a 36
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				29 a 36

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				36
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				19 a 23
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				37 e 38
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				38
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				39 e 46
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				39 e 46
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	x				46
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				48 e 49

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							

Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				Anexo
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				50 a 52
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	x				Anexo

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
4	Parcial	A terapia axicabtageno ciloleucel (CAR T) é uma terapia avançada celular que não é atualmente coberta pela ANS, e por isso, não deveria ser considerada como comparador.
10	Parcial	O PROPONENTE utilizou dados de utility do Reino Unido sem fazer qualquer adequação ao cenário brasileiro. Isso é um problema uma vez que esses dados podem não refletir adequadamente a realidade local.

Anexo 2. 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
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				10
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 a 15
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				11 e 12
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.			x		12
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				13

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				16
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				16
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				17
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.			x		17
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				13 a 15
Custos							
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	
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				20
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				22
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				22
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				25
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Considerações finais							

Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			x		26
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				26
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.					Anexo
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				28 e 29
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				Anexo

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
4, 10	Parcial	A terapia axicabtageno ciloleucel (CAR T) é uma terapia avançada celular que não é atualmente coberta pela ANS, e por isso, não deveria ser considerada como comparador.
22	Parcial	Conclusão não discute limitações da análise ou generalização de dados.

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

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).