

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

MINJUVI (TAFASITAMAB)

Em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais e que não têm acesso a tratamento com células CAR-T

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

14/03/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Tafasitamab

Nome do medicamento: Minjuvi

Apresentação(ões):

Minjuvi - 1 Unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, 200 mg, registo n.º 5823331

Titular da AIM: Incyte Biosciences Distribution B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Minjuvi (Tafasitamab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE) e que não têm acesso a tratamento com células CAR-T.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de tafasitamab em relação a polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab. Contudo, a Comissão ficou convencida da utilidade do fármaco pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Minjuvi (tafasitamab) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Linfoma Não Hodgkin B Difuso de Grandes Células é uma doença oncológica, com proliferação de linfócitos B monoclonais, de comportamento agressivo. Os Linfomas Não Hodgkin representam um conjunto muito heterogéneo de várias doenças hemato-oncológicas. O Linfoma B Difuso de Grandes Células (LBDGC) é o subtipo mais frequente, representa 30-40% dos casos e é composto por várias entidades distintas com origem na proliferação clonal de células centro germinativo ou post centro germinativo. A sua incidência aumenta com a idade sendo a idade média de diagnóstico entre os 65 e os 70 anos.

O diagnóstico é efectuado por biopsia excisional e de acordo com o estadiamento ou factores de risco é definida a terapêutica sendo que os melhores resultados são obtidos com uma 1ª linha de imunoquimioterapia que consite na associação de anticorpo monoclonal anti CD20 a quimioterapia, R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisolona). Apesar de uma estratégia, segura e eficaz, cerca de 45-50% dos doentes irão recair.

Os doentes que recaem ou que são refratários à 1ª linha com R-CHOP, serão candidatos a quimioterapia de salvação com esquema com platino, seguido de suporte autólogo. A possibilidade de cura com esta estratégia agressiva é limitada pela idade, pelas comorbilidades dos doentes e pela demonstração de quimiosensibilidade. Nos doentes primariamente refratários, esta estratégia agressiva permite taxas de resposta de 26% (RC 6%) com uma sobrevida global média de 6 meses.

Nos últimos anos, a terapia celular com células T com recetores de antígeno quimérico (CAR-T, células T CD19+ autólogas geneticamente modificadas) demonstrou altas taxas de resposta e remissões duradoras após 2 linhas de imunoquimioterapia sistémica. Com eficácia independente da quimio-sensibilidade esta estratégia terapêutica apresenta algumas limitações relacionadas com o doente e com a idade, com a doença e com uma logística complexa (capacidade de colheita de linfócitos, tempo de produção e produção do medicamento, manuseamento de toxicidades, monitorização complicações e necessidade de infraestrutura adequada) o que limita o seu acesso a muitos doentes.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Tafasitamab é um anticorpo monoclonal humanizado, modificado por Fc, que tem como alvo o CD19 antígeno expresso na superfície de linfócitos B pré-B e B maduros. Após a ligação ao CD19, tafasitamab modula a lise de células B através de células efectoras do sistema imune, como células NK, células T gamma-delta e fagócitos, com indução direta de morte celular (apoptose). A sua administração é feita por perfusão intravenosa.

Os LDGCB são tratados em primeira linha com um regime de quimioterapia contendo uma antraciclina, em associação com um anticorpo anti-células B do tipo rituximab. Esta abordagem permite obter uma resposta em mais de 80% dos doentes. Os casos refratários e em recaída são tratados com quimioterapia salvage, a que se segue quimioterapia intensiva com autoTMO, nos doentes com capacidade física e com resposta adequada. Este conjunto de tratamentos permite curar entre 40 a 50% dos doentes. Nos casos em que a doença é refratária a quimioterapia, em que não se obtém uma resposta que permita realizar autoTMO, ou nos casos em que existe uma recaída precoce após autoTMO a doença vai progredindo de forma cada vez mais rápida, sendo as hipóteses de tratamento eficaz muito reduzidas.

O tratamento padrão consiste na combinação de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona (R-CHOP) seguida ou não de radioterapia focal. Algumas vezes associa-se etopósido a este regime. No caso de doença em recaída ou refratária, o tratamento baseia-se em quimioterapia de resgate com platina seguida de transplante autólogo de progenitores hematopoéticos. Nos doentes não candidatos a auto- transplante ou que não respondem a quimioterapia de resgate e que recidivam restam poucas opções terapêuticas. A pixantrona em monoterapia e o polatuzumab em associação com

bendamustina e rituximab são também opções de tratamento. O polatuzumab ainda sem aprovação em Portugal. Axicabtagene ciloleucel e tisagenlecleucel estão aprovados para utilização após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica e em doentes não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea.

A seleção da terapêutica mais adequada, dosagem, modo de administração e gestão de eventos adversos relacionados podem ser um processo complexo. Essa seleção, modificações de dose dos fármacos e outras intervenções de cuidados de suporte, devem basear-se na situação clínica do doente. Os doentes verdadeiramente refratários têm um curso de doença com muita morbilidade, muita dependência hospitalar e sofrimento significativo

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável

Horizonte temporal¹

Relativamente à resposta clínica ao tratamento instituído a avaliação, o horizonte temporal é de 24 meses, que foi o tempo avaliado no único ensaio clínico. A taxa de recorrência e a necessidade de tratamento após este período é incerta devido à falta de dados a longo prazo.

Também a descrição da duração dos efeitos adversos só poderá ser obtida depois de um uso clínico mais extenso.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Considerando as estimativas do Globocan 2020 ocorreram 2098 novos casos de linfoma não Hodgkin e 35,4% dos casos são LDGCB, pelo que se estima a existência de 729 casos/ano. De acordo com a literatura, na Europa 65% a 95% são tratados em 1ª linha com quimioimunoterapia e deste modo estima-se que 650 novos doentes com LDGCB são tratados com quimioimunoterapia e cerca de 42% são elegíveis para receber 2ª linha e cerca de 30% em 3ª linha. Se considerarmos que cerca de 30% dos doentes são elegíveis para transplante autólogo e 30% elegíveis para tratamento com células CAR T ou

outro regime de poliquimioimunoterapia, podemos considerar que poderão necessitar de tratamento em 2ª ou 3ª linha cerca de 80-100 doentes/ano.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de tafasitamab “em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE) e que não têm acesso a tratamento com células CAR-T”.

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

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE) e que não têm acesso a tratamento com células CAR-T	Tafasitamab + lenalidomida	Polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Tafasitamab A dose recomendada é de 12 mg/kg de peso corporal em perfusão intravenosa de acordo com o esquema: Ciclo 1: perfusão nos dias 1, 4, 8, 15 e 22 Ciclo 2 e 3: perfusão nos dias 1, 8, 15 e 22 Ciclo 4 até progressão da doença: perfusão nos dias 1 e 15 de cada ciclo. Cada ciclo tem 28 dias. Frasco com 200 mg, 40 mg/ml. Num doente com 70 kg: 840 mg que corresponde 4,2 frascos. Lenalidomida 25 mg por dia, por via oral, nos dias 1 a 21 de cada ciclo.
	Medicamento comparador	Rituximab-Bendamustina-Polatuzumab: - 6 ciclos de 21/21 dias - No ciclo 1: Bendamustina 90mg/m² ev em 500ml de soro fisiológico 0,9% em 30 mins, em dias +2 e +3 Polatuzumab 1,8 mg/Kg (cap dose a 240mg) ev em 100mL de soro dextrosado, em dia+2 Rituximab 375mg/m² ev em 500mL de soro fisiológico 0,9% em dia+1 - No ciclo 2 e subsequentes: Bendamustina 90mg/m² ev em 500ml de soro fisiológico 0,9% em 30 mins, em dias +1 e +2 Polatuzumab 1,8 mg/Kg (cap dose a 240mg) ev em 100mL de soro dextrosado, em dia+1 Rituximab 375mg/m² ev em 500mL de soro fisiológico 0,9% em dia+1
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Pré-medicação: Deve ser administrado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de doentes com cancro. A pré-medicação pode incluir antipiréticos, anti-histamínicos e glucocorticoides. Requer administração em Hospital de Dia.
	Medicamento comparador	Rituximab-Bendamustina-Polatuzumab - de acordo com protocolo da instituição, habitualmente: - anti-emético com granisetrom 3mg ev - paracetamol 1000mg ev/per os, 30 minutos antes de infusão - anti-histamínico ev/per os, 30 minutos antes de infusão

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

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

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta completa	4	Importante
Qualidade de vida	8	Crítica
Tempo até à próxima terapêutica	5	Importante
Taxa de eventos adversos	5	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	7	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) do estudo MOR208C203 (L-MIND)². O estudo MOR208C203 (L-MIND)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 35 centros, de 10 países da Europa e EUA, de fase 2, de braço único, aberto, que incluiu 81 doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após uma a três linhas de tratamento sistémico, que não eram elegíveis para transplantação alogénica de medula óssea, e que receberam tafasitamab, por via intravenosa, na dose de 12 mg/Kg; e lenalidomida, por via oral, na dose de 25 mg/Kg/dia, em ciclos de 28 dias, até 12 ciclos; seguidos de tafasitamab em monoterapia, na dose de 12 mg/Kg, tendo avaliado o efeito do tratamento com tafasitamab, na taxa de resposta global. Este estudo, por ser de braço único, e não informar a comparação definida na matriz de avaliação, foi considerado que, isoladamente, não era relevante para avaliar o benefício adicional de tafasitamab.

Como o estudo MOR208C203 (L-MIND) foi um estudo de fase 2, de braço único, o TAIM procedeu a uma comparação indireta entre o estudo L-MIND (tafasitamab), e o estudo RE-MIND2³. O estudo RE-MIND2 foi um estudo retrospectivo, da iniciativa do TAIM, que incluiu 3.454 doentes, e que colheu dados em 12 países da América do Norte, Europa, e Ásia-Pacífico, de tratamento de doentes com linfoma difuso de grandes células B, recidivante ou refratário. Na análise primária não foi incluído o comparador polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab (Pola BR), tendo sido utilizados os dados dos doentes tratados com Pola BR numa análise secundária⁴. A comparação indireta utilizou um método baseado em *scores* de propensão. Contudo, para a análise, o TAIM fez previamente um ajustamento por correspondência, numa relação de 1:1. Este método, reduziu a amostra de 80 para 24 doentes no grupo tafasitamab, e de 40 para 24 doentes no grupo controlo. Considerou-se que esta análise apresentava limitações importantes, com redução marcada do tamanho da amostra pelo ajustamento por correspondência a 1:1, risco elevado de viés de seleção, e análise de apenas um pequeno número de doentes, pelo que foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

Simultaneamente, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ procurando identificar estudos sobre o tratamento de doentes com linfoma difuso de grandes células B, recidivante

ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea.

A RSL⁵ identificou 33 estudos, dos quais um estudo prospetivo incluía o comparador de interesse (estudo GO293654), e que comparava polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab, com bendamustina mais rituximab; e um estudo prospetivo incluía a intervenção de interesse (estudo MOR208C203, nome curto: L-MIND). Estes estudos permitiam uma comparação indireta não ancorada, utilizando o método de comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC)⁴. Considerou-se este estudo relevante para a presente avaliação.

Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas

Estudo L-MIND²

O estudo L-MIND (MOR208C203)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 35 centros, de 10 países da Europa e EUA (Portugal não participou), de fase 2, de braço único, aberto, que incluiu 81 doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), recidivante ou refratário, que eram não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea, e avaliou o efeito de tafasitamab na melhor taxa resposta global (i.e., a percentagem de doentes que apresentaram resposta completa ou parcial). Os doentes reberam tafasitamab, por via intravenosa; nos ciclos 1 a 3, receberam tafasitamab na dose de 12 mg/Kg/ semana (dias 1, 8, 15, e 22), com uma dose adicional no dia 4 do ciclo 1; a partir do ciclo 4, tafasitamab foi administrado a cada 14 dias, nos dias 1 e 15 de cada ciclo; os doentes reberam também lenalidomida, por via oral, na dose de 25 mg/Kg/dia, em ciclos de 28 dias, até 12 ciclos; após 12 ciclos de tafasitamab mais lenalidomida, os doentes receberam tafasitamab em monoterapia administrado a cada 14 dias, nos dias 1 e 15 de cada ciclo, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os doentes tinham de ter recebido previamente uma a três linhas de quimioterapia, incluindo rituximab.

Foram também incluídos doentes com DLBCL por transformação de linfoma folicular, de linfoma de zona marginal, e de leucemia linfocítica crónica.

O estudo teve como *medida de resultado* primária a taxa de resposta global avaliada por uma comissão de revisão independente utilizando usando os critérios do *International Working Group (IWG)*. As

medidas de resultado secundárias incluíram a duração da resposta, sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e segurança. A análise incluiu a população FAS (*full analysis set*) que incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de tafasitamab e de lenalidomida.

Entre 29 de Março de 2016 e a data de *corte* (30 de Novembro de 2018) foram incluídos 81 doentes, dos quais 80 (98.8%) receberam pelo menos uma dose de tafasitamab e de lenalidomida. Do total, 35.8% apresentavam ECOG 0, 55,6% ECOG de 1, e 8,6% ECOG de 2. Os doentes apresentavam uma mediana de 72 anos (62-76), tendo 45 doentes (55,6%) 70 ou mais anos. O estadió da doença *Ann Arbor* à entrada foi classificado do seguinte modo: estadió I-II: 24,7%; estadió III-IV: 75.3%. Pontuação IPI 0-2, 49,4%; pontuação IPI 3-5, 50,6%.

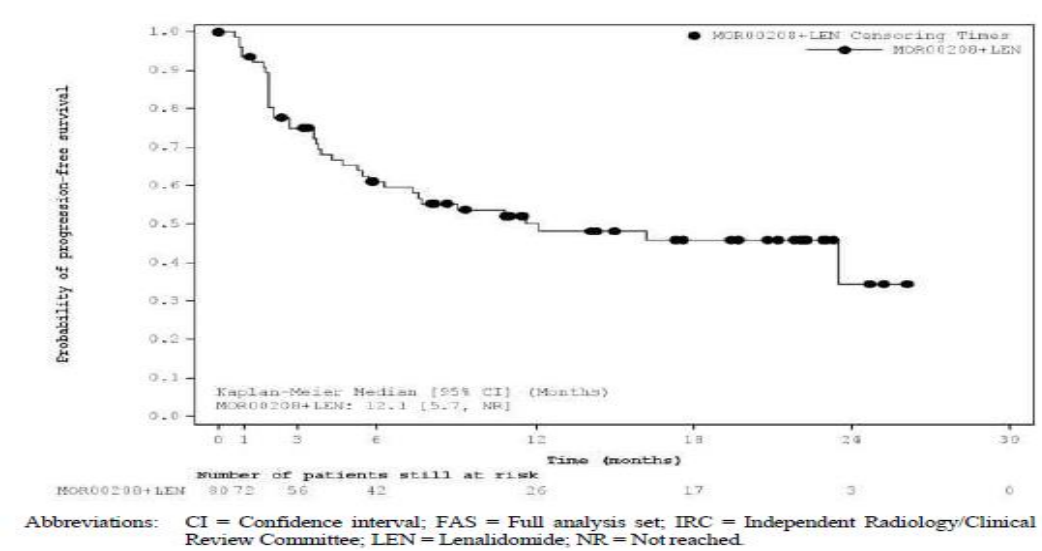
Tinham recebido previamente uma linha terapêutica 40 doentes (49,4%), duas linhas terapêuticas 35 doentes (43,2%), e três linhas terapêuticas 5 doentes (6,2%). Nove doentes (11,1%) tinham recebido previamente um transplante autólogo de medula e tinham recidivado, 36 doentes (44,4%) apresentavam-se refratários ao último tratamento, e 15 doentes (18,5%) apresentavam refratoriedade primária.

Na data de corte, o tempo mediano de seguimento era de 13,2 meses. Nos 81 doentes incluídos, a taxa de resposta objetiva foi de 48% (IC95% 48 a 71). Observou-se uma resposta completa em 34% (IC95% 32 a 54) dos doentes, e uma resposta parcial em 14% (IC95% 10 a 28) dos doentes

A duração mediana da resposta era de 21,7 meses (IC95% 21,7 meses a NA). Dois doentes foram submetidos a transplantação de medula enquanto apresentavam uma resposta (1 transplantação alogénica, e 1 transplantação autóloga). Um outro doente recebeu células CAR-T após progressão da doença.

A mediana da sobrevivência livre de progressão era de 12,1 meses (IC95% 5,7 a NE). A estimativa da sobrevivência livre de progressão aos 12 meses foi de 50%. A curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão é apresentada na Figura 1.

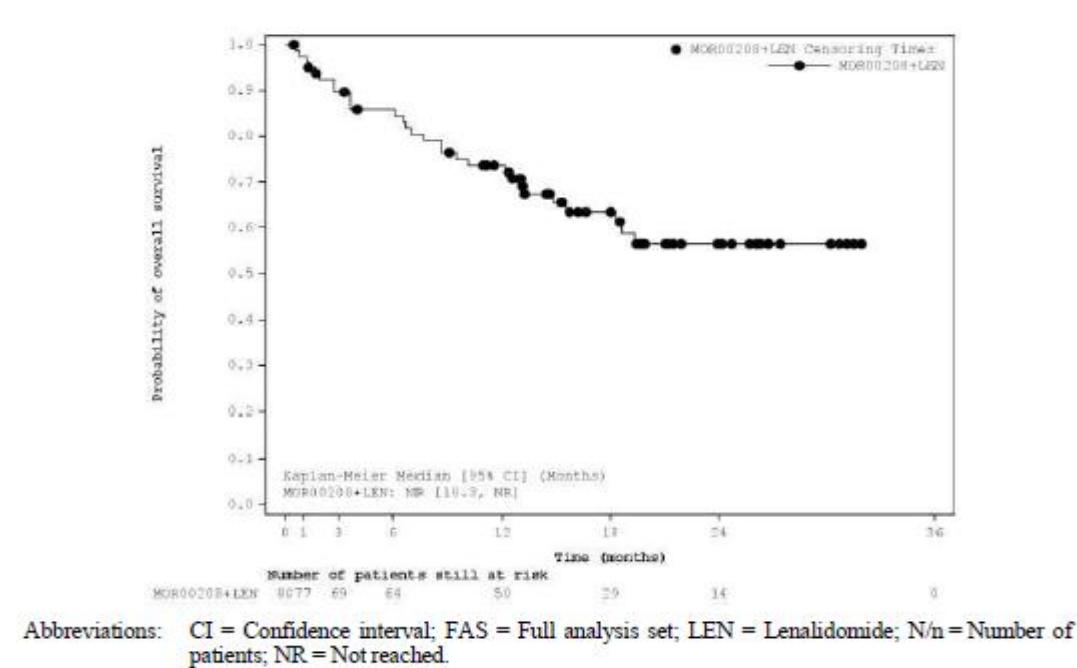
Figura 1: Sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 2

A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida (IC95% 18,3 meses a NA). A curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global é apresentada na Figura 2.

Figura 2: Sobrevivência global



Ocorreram eventos adversos em todos os doentes (100%). Eventos adversos graves tiveram lugar em 50,6% dos doentes. Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 75,3% dos doentes. Mortes não relacionadas com a progressão da doença foram observadas em 8,6%.

Os eventos adversos de qualquer grau mais frequentes foram neutropénia (64,2%), anemia (49,4%), febre (19,8%), diminuição do número de neutrófilos (34%), diminuição das plaquetas (30,9%), diminuição no número de glóbulos brancos (14,8%), astenia (23,5%), edemas periféricos (22,2%), tosse (22,2%), e diarreia (33,3%).

Eventos adversos de grau 3 a 5, incluíram neutropénia (48,1%), trombocitopénia (17,3%), neutropenia febril (12,3%), leucopénia (8,6%), e anemia (7,4%).

Estudo GO29365⁶

O estudo GO29365⁶ foi um estudo de fase 2, aleatorizado, aberto, que incluiu 80 doentes adultos, com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), refratário ou recidivante, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem polatuzumab vedotina na dose de 1,8 mg/Kg, por via intravenosa, no dia 2 do ciclo 1, e dia 1 dos ciclos subsequentes, em combinação com bendamustina, na dose de 90 mg/m², por via intravenosa, nos dias 2 e 3 do ciclo 1, e depois nos dias 1 e 2 dos ciclos subsequentes, mais rituximab na dose de 375 mg/m², no dia 1 de cada ciclo (n=40); ou para receberem bendamustina, na dose de 90 mg/m², por via intravenosa, nos dias 2 e 3 do ciclo 1, e depois nos dias 1 e 2 dos ciclos subsequentes, mais rituximab na dose de 375 mg/m², no dia 1 de cada ciclo (n=40), e avaliou a taxa de resposta completa. O tratamento foi recebido em ciclos de 3 semanas, e continuado até 6 ciclos.

Os doentes tinham de ter recebido previamente pelo menos uma linha de quimioterapia, apresentarem um estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* entre 0 e 2, uma neuropatia periférica de grau 1 ou inferior, e serem considerados não elegíveis para transplantação, ou terem apresentado falência a transplantação prévia.

O estudo teve como *medida de resultado* primária a taxa de resposta completa (avaliada por PET-CT usando o critério de resposta de Lugano modificado), avaliada por uma comissão de revisão

independente. As medidas de resultado secundárias incluíram a resposta global, melhor resposta global, duração da resposta (definida como o tempo desde a primeira resposta objetiva, até à progressão da doença ou morte de qualquer causa), e sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo até à data da progressão da doença ou morte de qualquer causa), avaliadas por comissão de revisão independente. A sobrevivência global (definida como o tempo até à morte de qualquer causa), foi uma medida de resultado exploratória.

Entre 15 de Outubro de 2014 e a data de *corte* (10 de Junho de 2016) foram incluídos 80 doentes, dos quais 78 doentes (97,5%) receberam o tratamento. Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, 72,5% e 95,0% descontinuaram precocemente o tratamento, a maioria por morte (57,5% e 70,0%), eventos adversos (22,5% e 27,5%), ou progressão da doença (35,0% e 42,5%).

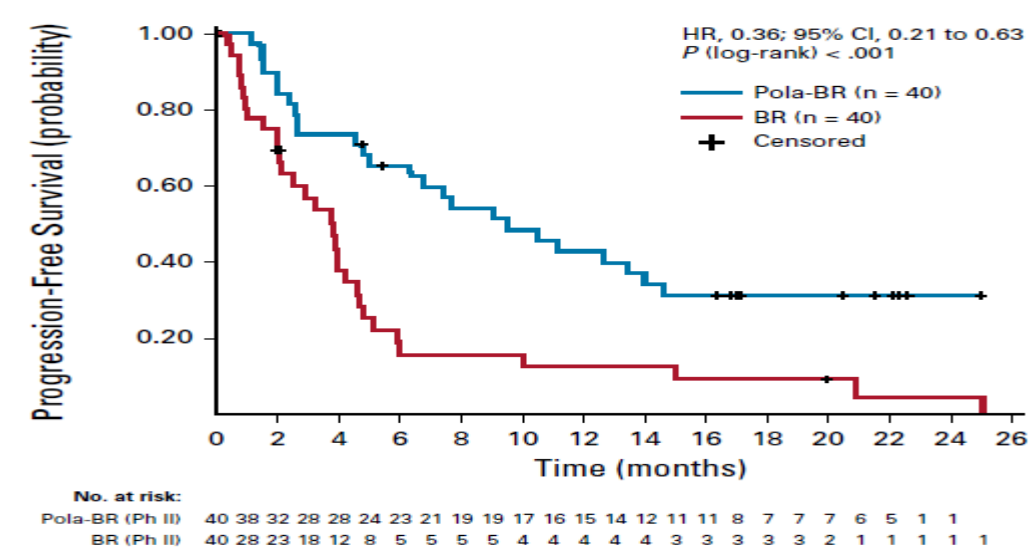
Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, os doentes apresentaram uma mediana de idade de 67 anos e 71 anos, eram do sexo masculino 70,0% e 62,5%, apresentavam ECOG 2 15,0% e 20,0%, estadio Ann Arbor III/IV 85% e 90%, e doença volumosa ($\geq 7,5$ cm) 25,0% e 37,5%.

Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, tinham recebido previamente uma linha terapêutica 27,5% e 30,0%, duas linhas terapêuticas 27,5% e 22,5%, três ou mais linhas terapêuticas 45,0% e 47,5%; tinham recebido previamente um transplante autólogo de medula 25,0% e 15,0%; Tinham recebido previamente um agente anti-CD20 97,5% e 100%; e eram refratários à última linha de tratamento 75,0% e 85,0%.

Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, a resposta objetiva foi de 45,0% e 17,5%; observou-se uma resposta completa em 40,0% e 17,5% dos doentes, e uma resposta parcial em 5% e 0% dos doentes; a duração mediana da resposta foi de 12,6 meses (IC95% 7,2 a NE) e 7,7 meses (IC95% 4,0 a 18,9); a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 9,5 meses (IC95% 6,2 a 13,9) e 3,7 meses (IC95% 2,1 a 4,5); e a mediana de sobrevivência global foi de 12,4 meses (IC95% 9,0 a NE) e 4,7 meses (IC95% 3,7 a 8,3).

As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 3.

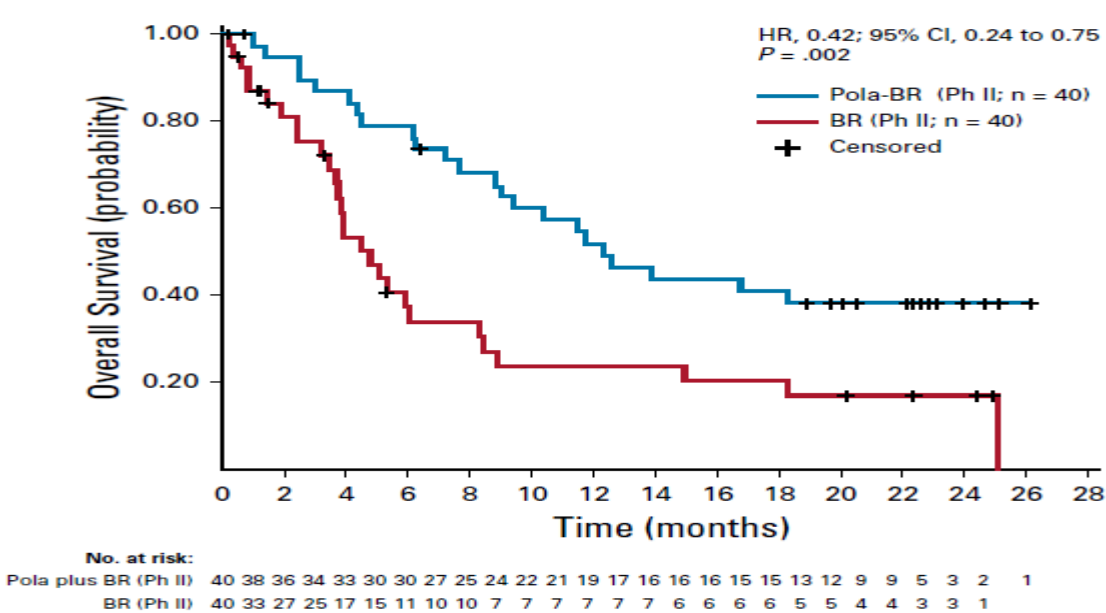
Figura 3: Sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 6

A curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global é apresentada na Figura 4.

Figura 4: Sobrevivência global



Comparação indireta (MAIC) entre o estudo L-MIND (tafasitamab) e o estudo GO29365 (Pola BR)⁴

Desenho de estudo

Estudo de comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC)⁴, não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo L-MIND (tafasitamab), e os dados agregados do estudo GO29365 (Pola BR).

Medidas de resultado

As medidas de resultado foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, duração da resposta, e taxa de resposta global.

Observaram-se diferenças em relação ao método de avaliação do tumor e das avaliações da resposta tumoral entre os dois estudos: no estudo L-MIND a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente utilizando usando os critérios do *International Working Group* (IWG), enquanto no estudo GO29365 a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente usando o critério de resposta de Lugano modificado.

Análise estatística

Comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo L-MIND, e os dados agregados do estudo GO29365.

A fonte utilizada para os dados do tafasitamab foi o estudo L-MIND, tendo sido incluídos doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), recidivante ou refratário, que eram não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea; os doentes tinham de ter recebido previamente uma a três linhas de quimioterapia, incluindo rituximab; foram também incluídos doentes com DLBCL por transformação de linfoma folicular, de linfoma de zona marginal, e de leucemia linfocítica crónica. A

fonte utilizada para os dados de Pola BR foi o estudo GO29365, que incluiu doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), refratário ou recidivante, que tinham de ter recebido previamente pelo menos uma linha de quimioterapia, apresentarem um estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* entre 0 e 2, uma neuropatia periférica de grau 1 ou inferior, e serem considerados não elegíveis para transplantação, ou terem apresentado falência a transplantação prévia.

O TAIM avaliou a possibilidade de ajustamento para um conjunto de 17 variáveis, selecionadas por um painel de peritos como potenciais fatores de prognóstico/modificadores de efeito, tendo no final selecionado 8 variáveis: idade superior a 65 anos (sim vs. não), índice de prognóstico internacional 3-5 (sim vs. não); refratoriedade à última linha de tratamento (sim vs. não); subtipo histológico; história de transformação de linfoma indolente (sim vs. não); transplantação alogénica de medula prévia (sim vs. não); e número de linhas prévias de tratamento (1 vs. 2+).

As análises tempo até ao evento, foram expressas como razão de riscos e respetivos intervalos de confiança a 95%, usando o modelo de regressão de Cox. O modelo de Cox do risco proporcional inclui dois pressupostos: 1- as curvas de sobrevivência para os diferentes estratos apresentam riscos que são proporcionais ao longo do tempo; 2- a relação entre o log hazard e cada covariável é linear. Contudo, o pressuposto dos riscos proporcionais não se manteve, cruzando-se as curvas de Kaplan-Meier aos 4 meses. O TAIM explorou esta questão desdobrando as curvas de sobrevivência em antes e após os 4 meses. As estimativas do efeito do tratamento nas taxas de resposta global e taxa de resposta completa, foram expressas como razão de chances e respetivos intervalos de confiança a 95%, através de um modelo de regressão logística para todas as comparações.

Para as comparações ajustadas foi usado o método de regressão tipo *score* de propensão, para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis.

O equilíbrio das covariáveis entre os dois estudos foi avaliado medindo as diferenças médias padronizadas, usando como limiar 0,2, antes e após ajustamento.

Foram avaliados vários cenários. No cenário 1, o modelo foi ajustado para todas as covariáveis disponíveis simultaneamente nos 2 estudos. No cenário 2, o modelo foi ajustado para todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito, que foram identificadas através de entrevistas a peritos, e que

estavam disponíveis simultaneamente nos 2 estudos. No cenário 3, foi solicitado aos peritos que hierarquizassem as 8 covariáveis definidas anteriormente. No cenário 4, o modelo foi ajustado para as mesmas covariáveis incluídas no modelo 3, tendo adicionado a origem celular do linfoma de grandes células B. No modelo 5, o modelo foi ajustado para as mesmas covariáveis do modelo 2, excluindo a covariável origem celular do linfoma de grandes células B. O modelo 6, foi baseado no modelo 3, utilizando uma parametrização diferente no número de linhas prévias (3+ sim vs. não). E o modelo 7, foi idêntico ao modelo 5, excluindo a covariável duração da resposta ao tratamento prévio. Estes dados podem se observado na Tabela 4.

Tabela 4: Especificação dos modelos MAIC

Factors	Model 1	Model 2	Model 3 (Base Case)	Model 4	Model 5 (Sensitivity)	Model 6	Model 7 (Sensitivity)
ESS	1.08	4.79	29.15	13.65	24.8	15.15	25.49
Convergence	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Age	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Median age	✓						
Aged <65							
Aged ≥65	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sex	✓	✓			✓		✓
Proportion of males							
Proportion of females	✓	✓			✓		✓
Race	✓						
Proportion of patients who are Asian	✓						
Proportion of patients who are White	✓						
Race as “Other” or missing values							
ECOG	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ECOG PS of 0							
ECOG PS of 1	✓						
ECOG PS of 0–1		✓	✓	✓	✓	✓	✓
ECOG PS of 2 or missing status	✓						
Ann-Arbor stage	✓	✓			✓		✓
Ann-Arbor stage I							
Ann-Arbor stage II	✓						
Ann-Arbor stage III	✓						
Ann-Arbor stage IV	✓						
Ann-Arbor stage I–II							
Ann-Arbor stage III–IV		✓			✓		✓
IPI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
IPI 0							
IPI 1	✓						
IPI 2	✓						
IPI 3	✓						
IPI 4	✓						
IPI 5	✓						
IPI 3–5		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Number of prior lines of treatment	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
1 prior line of treatment		✓	✓	✓	✓		✓
2 prior lines of treatment	✓						
3 or more prior lines of treatment	✓					✓	
Duration of response to prior line	✓	✓			✓		

Factors	Model 1	Model 2	Model 3 (Base Case)	Model 4	Model 5 (Sensitivity)	Model 6	Model 7 (Sensitivity)
DoR to prior therapy months ≤ 12							
DoR to prior therapy months > 12	✓	✓			✓		
Unknown DoR to prior therapy	✓	✓			✓		
Prior ASCT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Refractoriness to prior line of therapy	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cell of origin of disease	✓	✓		✓			
Cell of origin GCB	✓	✓		✓			
Cell of origin ABC	✓	✓		✓			
Cell of origin unclassified, evaluable or missing							
Histology	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Centrally reviewed DLBCL histology	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
History of transformed indolent lymphoma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Confirmed bulky disease at baseline	✓	✓			✓		✓

Abbreviations: ABC = activated B-cell; ASCT = autologous stem cell transplantation; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; DoR = duration of response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ESS= effective sample size; GCB = germinal center B-cell; IPI = International Prognostic Index; PS = performance status

Fonte: Extraído de referência 4

O modelo 1, que incluía todas as variáveis, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo L-MIND de 80 para 1,08. O TAIM selecionou o modelo 3 como o modelo caso-base por ser o modelo com o maior tamanho efetivo da amostra ($n = 29,15$).

Resultados

Características dos doentes incluídos

O ajustamento, utilizando 8 covariáveis, corrigiu as diferenças nas covariáveis entre os dois estudos, mas reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo L-MIND de 80 para 29,15, uma redução de 63,6% (Tabela 5).

Tabela 5: caraterísticas basais das populações antes e após ajustamento

Baseline characteristic	L-MIND	L-MIND weighted	GO29365–Pola-BR
Sample size	80	29.149	40
Age ≥65	0.712	0.575	0.575
DLBCL histology	0.886	0.950	0.950
History of transformed indolent lymphoma	0.100	0.000	0.000
ECOG PS 0–1	0.925	0.825	0.825
IPI 3-5	0.500	0.550	0.550
1 prior line of therapy	0.500	0.275	0.275
Refractory to last prior line of therapy	0.438	0.750	0.750
Prior ASCT	0.112	0.250	0.250

Note: Bold highlight factors included in the matching

Abbreviations: ASCT = autologous stem cell transplantation; BR = bendamustine + rituximab; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IPI = International Prognostic Index; POLA = polatuzumab; PS = performance status.

Fonte: extraído de referência 4

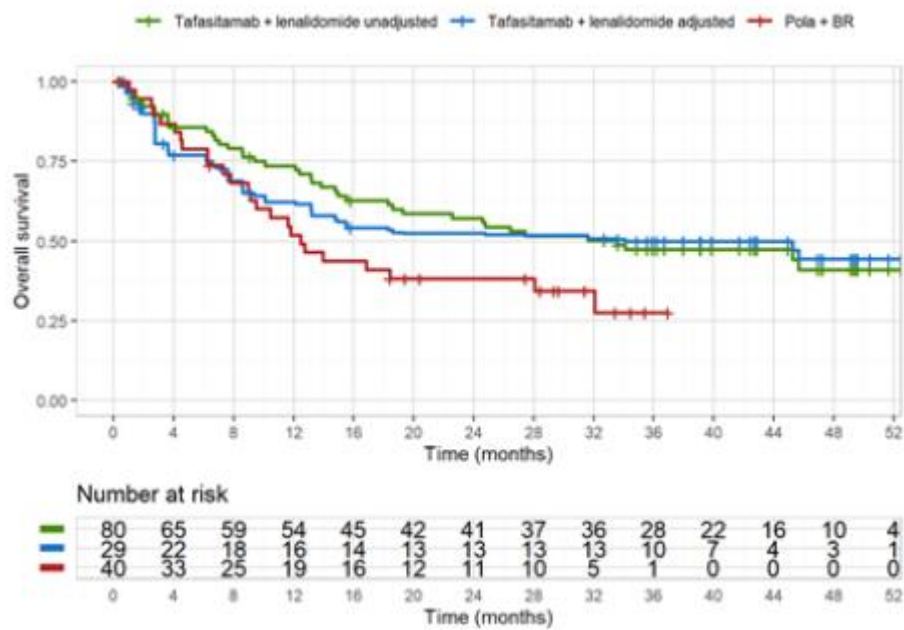
Eficácia

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0.68; IC95% 0,35 a 1,34; p= 0,268).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global podem ser observadas na Figura 5.

Figura 5: Sobrevivência global (tafasitamab vs. Pola BR)



Abbreviations: KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival.

Fonte: Extraído de referência 4

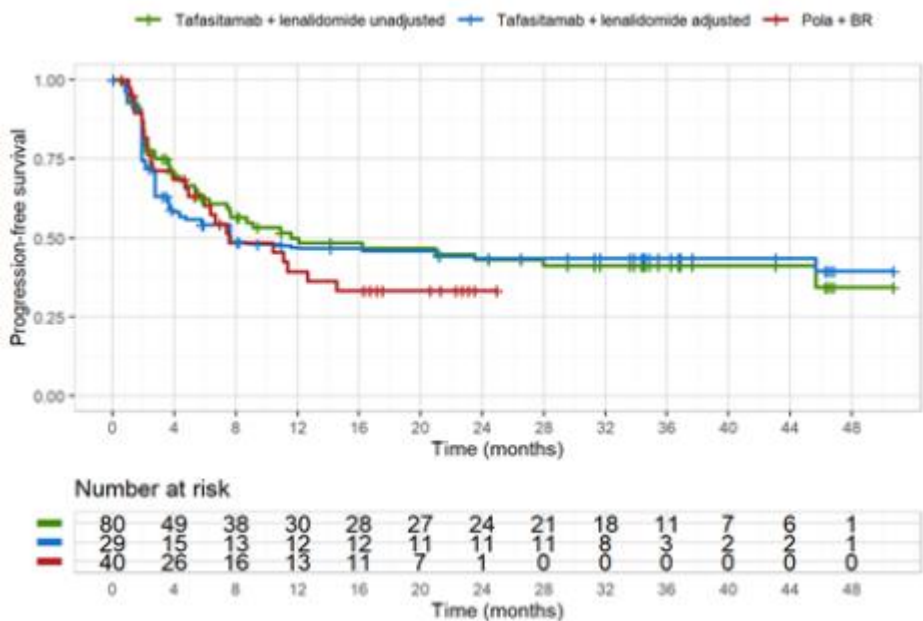
Sobrevivência livre de progressão

Observaram-se diferenças em relação ao método de avaliação do tumor e das avaliações da resposta tumoral entre os dois estudos: no estudo L-MIND a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente utilizando usando os critérios do *International Working Group* (IWG), enquanto no estudo GO29365 a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente usando o critério de resposta de Lugano modificado.

Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,88; IC95% 0,45 a 1,73; p= 0,719).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão podem ser observadas na Figura 6.

Figura 6: *Sobrevivência livre de progressão (tafasitamab vs. Pola BR)*



Abbreviations: KM, Kaplan–Meier; PFS, progression-free survival.
PFS as assessed by investigators.

Fonte: Extraído de referência 4

Taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão centralizada

As respostas tumorais foram avaliadas no estudo GO29365 usando os critérios de Lugano e, no estudo L-MIND, usando os critérios do *International Working Group (IWG)*.

Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de taxa de resposta global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,68; IC95% 0,25 a 1,86; p= 0,450).

Duração da resposta avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de duração da resposta, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo tafasitamab (razão de riscos 0,34; IC95% 0,12 a 0,98; p= 0,045).

Resposta completa avaliada por comissão de revisão centralizada

Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de taxa de resposta completa, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,74; IC95% 0,27 a 2,07; $p=0,571$).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Em termos de eficácia comparativa, tafasitamab não mostrou benefício adicional em relação a Pola BR, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, tempo até à próxima terapêutica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0.68; IC95% 0,35 a 1,34; $p=0,268$).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em comparação com Pola BR, em relação a sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Observaram-se diferenças em relação ao método de avaliação do tumor e das avaliações da resposta tumoral entre os dois estudos: no estudo L-MIND a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente utilizando usando os critérios do *International Working Group* (IWG),

enquanto no estudo GO29365 a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente usando o critério de resposta de Lugano modificado.

Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,88; IC95% 0,45 a 1,73; $p=0,719$).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em comparação com Pola BR, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta completa

Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de taxa de resposta completa, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,74; IC95% 0,27 a 2,07; $p=0,571$).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em comparação com Pola BR, em relação a taxa de resposta completa.

Qualidade de vida

Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em comparação com Pola BR, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em comparação com Pola BR, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos grau 3 ou 4

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos de grau 3 ou 4.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em comparação com Pola BR, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Não foram reportados dados comparativos de descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em comparação com Pola BR, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram reportados dados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em comparação com Pola BR, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado por se tratar de uma comparação indireta ajustada não ancorada (ver limitações nos parágrafos 9.9 a 9.12).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de tafasitamab *“em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE) e que não têm acesso a tratamento com células CAR-T”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de tafasitamab numa única população (doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE) e que não têm acesso a tratamento com células CAR-T); em que a intervenção era tafasitamab mais lenalidomida, seguido de tafasitamab em monoterapia; e o comparador era polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab (Pola BR).

O TAIM submeteu o CSR do estudo MOR208C203 (L-MIND). O estudo MOR208C203 (L-MIND) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 35 centros, de 10 países da Europa e EUA, de fase 2, de braço único, aberto, que incluiu 81 doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recidivante ou refratário, após uma a três linhas de tratamento sistémico, que não eram elegíveis para transplantação alogénica de medula óssea, que receberam tafasitamab, por via intravenosa, na dose de 12 mg/Kg; e lenalidomida, por via oral, na dose de 25 mg/Kg/dia, em ciclos de 28 dias, até 12 ciclos; seguido de tafasitamab em monoterapia, tendo avaliado o efeito do tratamento com tafasitamab, na taxa de resposta global. Este estudo, isoladamente, por ser de braço único, e não informar a comparação definida na matriz de avaliação, foi considerado que, isoladamente, não era relevante para avaliar o benefício adicional de tafasitamab.

Como o estudo MOR208C203 (L-MIND) foi um estudo de fase 2, de braço único, o TAIM procedeu a uma comparação indireta entre o estudo L-MIND (tafasitamab), e o estudo RE-MIND2 (Pola BR). O estudo RE-MIND2 foi um estudo retrospectivo, da iniciativa do TAIM, que incluiu 3.454 doentes, e que colheu dados em 12 países da América do Norte, Europa, e Ásia-Pacífico, de tratamento de doentes com linfoma difuso de grandes células B, recidivante ou refratário, tendo sido utilizados os dados dos doentes tratados com Pola BR. A comparação indireta utilizou um método baseado em *scores* de propensão. Contudo, para a análise, o TAIM fez previamente um ajustamento por correspondência, numa relação de 1:1. Este método, reduziu a amostra de 80 para 24 doentes (foram excluídos 56 doentes) no grupo tafasitamab, e de 40 para 24 doentes (foram excluídos 16 doentes) no grupo controlo, ou seja, de um total de 120 doentes foram excluídos 72 doentes do estudo. Considerou-se que esta análise apresentava limitações importantes, com redução marcada do tamanho da amostra pelo ajustamento por correspondência a 1:1, risco elevado de viés de seleção, e análise de apenas um pequeno número de doentes, pelo que foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

Simultaneamente, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura (RSL) procurando identificar estudos sobre o tratamento de doentes com linfoma difuso de grandes células B, recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea. A RSL identificou 33 estudos, dos quais um estudo incluía o comparador de interesse (estudo GO293654), e comparava polatuzumab mais bendamustina mais rituximab com bendamustina mais rituximab, e um estudo incluía a intervenção de interesse (estudo MOR208C203 - L-MIND). Estes estudos permitiam uma comparação indireta não ancorada, utilizando o método de comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC).

Em primeiro lugar, importa avaliar se os métodos de comparação indireta utilizados podem ser considerados aceitáveis no contexto da presente avaliação. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento de populações para incluir dados de estudos não comparativos (só com um braço), não é recomendada exceto em situações excecionais que devem ser detalhadamente justificadas. Considerou-se aceitável a utilização, neste contexto, dos métodos de comparação indireta selecionados pelo TAIM.

Para a comparação entre o estudo L-MIND (tafasitamab mais lenalidomida) e o estudo GO293654 (Pola BR), foi usado o método de comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando

dados individuais dos doentes do estudo L-MIND (tafasitamab), e os dados agregados do estudo GO29365 (Pola BR). As medidas de resultado foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, duração da resposta, e taxa de resposta global. Contudo, observaram-se diferenças em relação ao método de avaliação do tumor e das avaliações da resposta tumoral entre os dois estudos: no estudo L-MIND a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente utilizando usando os critérios do *International Working Group* (IWG), enquanto no estudo GO29365 a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente usando o critério de resposta de Lugano modificado. A fonte utilizada para os dados do tafasitamab foi o estudo L-MIND, tendo sido incluídos doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), recidivante ou refratário, que eram não elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea; os doentes tinham de ter recebido previamente uma a três linhas de quimioterapia, incluindo rituximab; foram também incluídos doentes com DLBCL por transformação de linfoma folicular, de linfoma de zona marginal, e de leucemia linfocítica crónica. A fonte utilizada para os dados de Pola BR foi o estudo GO29365, que incluiu doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), refratário ou recidivante, que tinham de ter recebido previamente pelo menos uma linha de quimioterapia, apresentarem um estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* entre 0 e 2, uma neuropatia periférica de grau 1 ou inferior, e serem considerados não elegíveis para transplantação, ou terem apresentado falência a transplantação prévia. O TAIM avaliou a possibilidade de ajustamento para um conjunto de 17 variáveis, selecionadas por um painel de peritos como potenciais fatores de prognóstico/modificadores de efeito, tendo no final selecionado 8 variáveis: idade superior a 65 anos (sim vs. não), índice de prognóstico internacional 3-5 (sim vs. não); refratoriedade à última linha de tratamento (sim vs. não); subtipo histológico; história de transformação de linfoma indolente (sim vs. não); transplantação alogénica de medula prévia (sim vs. não); e número de linhas prévias de tratamento (1 vs. 2+). As análises tempo até ao evento, foram expressas como razão de riscos e respetivos intervalos de confiança a 95%, usando o modelo de regressão de Cox. As estimativas do efeito do tratamento nas taxas de resposta global e taxa de resposta completa, foram expressas como razão de chances e respetivos intervalos de confiança a 95%, através de um modelo de regressão logística para todas as comparações. Para as comparações ajustadas foi usado o método de regressão tipo *score* de propensão, para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis. O equilíbrio das covariáveis entre os dois estudos foi avaliado medindo as diferenças médias padronizadas, usando como limiar 0,2, antes e após

ajustamento. Foram avaliados vários cenários. No cenário 1, o modelo foi ajustado para todas as covariáveis disponíveis simultaneamente nos 2 estudos. No cenário 2, o modelo foi ajustado para todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito, que foram identificadas através de entrevistas a peritos, e que estavam disponíveis simultaneamente nos 2 estudos. No cenário 3, foi solicitado aos peritos que hierarquizassem as 8 covariáveis definidas anteriormente. No cenário 4, o modelo foi ajustado para as mesmas covariáveis incluídas no modelo 3, tendo adicionado a origem celular do linfoma de grandes células B. No modelo 5, o modelo foi ajustado para as mesmas covariáveis do modelo 2, excluindo a covariável origem celular do linfoma de grandes células B. O modelo 6, foi baseado no modelo 3, utilizando uma parametrização diferente no número de linhas prévias (3+ sim vs. não). E o modelo 7, foi idêntico ao modelo 5, excluindo a covariável duração da resposta ao tratamento prévio. O modelo 1, que incluía todas as variáveis, reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo L-MIND de 80 para 1,08. O TAIM selecionou o modelo 3 como o modelo caso-base por ser o modelo com o maior tamanho efetivo da amostra ($n = 29,15$). Em termos de eficácia comparativa, tafasitamab não mostrou benefício adicional em relação a Pola BR, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, tempo até à próxima terapêutica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,68; IC95% 0,35 a 1,34; $p = 0,268$); em termos de sobrevivência livre de progressão, também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,88; IC95% 0,45 a 1,73; $p = 0,719$); e em termos de taxa de resposta completa, não se observou igualmente uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,74; IC95% 0,27 a 2,07; $p = 0,571$). Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, tempo até à próxima terapêutica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Contudo, o estudo com as comparações indiretas apresenta importantes limitações.

Este tipo de análise (comparações indiretas ajustadas não ancoradas) utiliza métodos e pressupostos que representam um desvio em relação aos métodos tipicamente usados na avaliação farmacoterapêutica, pelo que devem ser consideradas de menor credibilidade do que a meta-análise (simples ou em rede) baseada em estudos aleatorizados sem evidência de modificadores de efeito. Uma

comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. Este pressuposto é praticamente impossível de se verificar. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Quando medidas de efeito baseadas em comparações não ancoradas são usadas, é necessário demonstrar a dimensão de erro plausível devido à falta de inclusão de variáveis no ajustamento, no efeito relativo estimado. Contudo, na MAIC, mesmo considerando apenas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito conhecidas, nem sempre foi possível o ajustamento para todas essas variáveis, quer porque algumas dessas variáveis não estavam disponíveis num dos estudos, quer porque o ajustamento conduzia a uma redução marcada no tamanho efetivo da amostra (de salientar, no modelo que incluiu todas as covariáveis conhecidas, o tamanho efetivo da amostra reduziu-se de 80 para 1,08). De notar, na MAIC, na análise caso-base, o ajustamento com 8 covariáveis conduziu a uma redução muito marcada no tamanho efetivo da amostra, que coloca em causa a credibilidade dos resultados.

Adicionalmente a definição das medidas de resultado nem sempre coincidiu nos diferentes estudos. Por exemplo, observaram-se diferenças em relação ao método de avaliação do tumor e das avaliações da resposta tumoral entre os dois estudos em comparação: no estudo L-MIND a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente utilizando usando os critérios do *International Working Group* (IWG), enquanto no estudo GO29365 a progressão da doença foi avaliada por uma comissão de revisão independente usando o critério de resposta de Lugano modificado. Nestes casos, este facto indica que os resultados devem ser interpretados com cuidado.

As análises tempo até ao evento, foram expressas como razão de riscos e respetivos intervalos de confiança a 95%, usando o modelo de regressão de Cox. O modelo de regressão de Cox do risco proporcional inclui dois pressupostos: 1- as curvas de sobrevivência para os diferentes estratos apresentam riscos que são proporcionais ao longo do tempo; 2- a relação entre o *log hazard* e cada covariável é linear. Contudo, o pressuposto dos riscos proporcionais não se manteve, cruzando-se as curvas de Kaplan-Meier aos 4 meses. Nestas circunstâncias, o método habitualmente utilizado é o modelo de regressão de Cox *time-varying*. O TAIM explorou esta questão desdobrando as curvas de sobrevivência em antes e após os 4 meses. Este procedimento dificilmente poderá ser considerado um modelo de regressão de Cox *time-varying*⁷. De salientar, que este desdobramento, que inflaciona marcadamente um risco de tipo 1, não alterou em nada os resultados, continuando a não se observar

nenhuma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, tanto no período entre os 0 e os 4 meses, como no período entre os 4 meses e o fim do período de seguimento. O TAIM procede depois a um novo desdobramento dos dados, com um corte aos 11 meses. Considera-se que estes dados não são interpretáveis.

O estudo L-MIND incluiu doentes que não eram elegíveis para transplantação autóloga de medula óssea. Contudo, durante o estudo, dois doentes foram submetidos a transplantação de medula enquanto apresentavam uma resposta (1 transplantação alogénica, e 1 transplantação autóloga). Este facto levanta incerteza sobre o rigor utilizado para a inclusão de doentes.

Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de tafasitamab *“em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE) e que não têm acesso a tratamento com células CAR-T”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de tafasitamab em relação a polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab. Contudo, considerou-se a utilidade do fármaco pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- ✓ Uma comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo L-MIND (tafasitamab), e os dados agregados do estudo GO29365 (Pola BR), não mostrou benefício adicional de tafasitamab mais lenalidomida, seguidos de tafasitamab em monoterapia, em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, tempo até à próxima terapêutica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

- ✓ Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,68; IC95% 0,35 a 1,34; $p = 0,268$); em termos de sobrevivência livre de progressão, também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,88; IC95% 0,45 a 1,73; $p = 0,719$); e em termos de taxa de resposta completa, não se observou igualmente uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,74; IC95% 0,27 a 2,07; $p = 0,571$).
- ✓ Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, tempo até à próxima terapêutica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de tafasitamab *“em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com tafasitamab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE) e que não têm acesso a tratamento com células CAR-T”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de tafasitamab em combinação com lenalidomida seguidos de tafasitamab em monoterapia, em relação a polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab. Contudo, considerou-se a utilidade do fármaco pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- ✓ Uma comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes do estudo L-MIND (tafasitamab), e os dados agregados do estudo GO29365 (Pola BR), não mostrou benefício adicional de tafasitamab mais lenalidomida seguidos de tafasitamab em monoterapia, em relação ao comparador, em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta completa, tempo

até à próxima terapêutica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

- ✓ Na comparação indireta entre tafasitamab e Pola BR, em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,68; IC95% 0,35 a 1,34; $p = 0,268$); em termos de sobrevivência livre de progressão, também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,88; IC95% 0,45 a 1,73; $p = 0,719$); e em termos de taxa de resposta completa, não se observou igualmente uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de chances 0,74; IC95% 0,27 a 2,07; $p = 0,571$).
- ✓ Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida, tempo até à próxima terapêutica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Minjuvi (tafasitamab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

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

12. Referências bibliográficas

Relatório Farmacoterapêutico. Tafasitamab. INFARMED IP. Versão 1.0. 4/01/2024

Clinical Study Report. Study MOR208C203. 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). 9 October 2019

Study Report. An observational retrospective cohort study of systemic therapies for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) to compare outcomes to those from tafasitamab + lenalidomide in the L-MIND study. 29 April 2021

PHARMALEX. Minjuvi© (tafasitamab). Pharmacotherapeutic Report. September 2023

INCYTE. A systematic literature review of clinical evidence in transplant-ineligible, relapsed or refractory, diffuse large B-cell lymphoma. Version 3.0. 7 June 2021

Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (GO29365). J Clin Oncol 2020; 38: 155-165

Zhang Z et al. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. Ann Transl Med 2018; 6(7):121