

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Pirtobrutinibe para tratamento de linfoma de células manto recidivante refratário tratados com pelo menos duas linhas sistêmicas prévias incluindo inibidor covalente de BTK HSL (UAT 157)

No dia 25 de março de 2025, na 38ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Pirtobrutinibe para tratamento de linfoma de células manto recidivante refratário tratados com pelo menos duas linhas sistêmicas prévias incluindo inibidor covalente de BTK HSL*.

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

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente ELI LILLY DO BRASIL LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da UNIMED DO BRASIL e da SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

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

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

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

- A Unimed do Brasil posiciona-se preliminarmente contrária à incorporação do medicamento em questão para LCM recidivado, em vista da elevada incerteza sobre benefícios, riscos e consequências econômicas. O único estudo apresentado é um subgrupo de um estudo 1/2, aberto e sem comparador que não fornece as evidências mínimas necessárias para uma incorporação em uma política pública como a da ANS. Aguardamos novas evidências de melhor qualidade;
- A Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Enfermagem (Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) endossam a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular ABHH e são favoráveis à incorporação da tecnologia UAT 157;
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) não concorda com a incorporação do Pirtobrutinibe no tratamento de adultos com linfoma de células do manto, recidivante ou refratário tratados com pelo menos duas linhas sistêmicas prévias, incluindo um iBTK. O estudo principal é um estudo de fase I/II, sem um comparador e com diversas incertezas clínicas. A demanda

parecer estar subestimada, não há acompanhamento de longo prazo, os estudos econômicos têm resultados incertos e a RCUI é quase 5 vezes mais alta do que a da CONITEC adota para doenças raras e do que o NICE adota para doenças em fim de vida. Portanto, temos uma situação na qual os estudos que embasam a solicitação são frágeis (BRUIN e Song) e a análise econômica é desfavorável. Nenhuma agência internacional de ATS incorporou o medicamento. Entendemos que, nesse momento, essa incorporação seria precoce. Sugerimos aguardar os resultados dos estudos em andamento e reavaliar o tema;

- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) é favorável à incorporação da UAT 157 - Pirtobrutinibe, para o tratamento de adultos com linfoma de células do manto, recidivante ou refratário tratados com pelo menos duas linhas sistêmicas prévias, incluindo um inibidor da Tirosina Quinase de Bruton (iBTK), endossando o parecer da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), apresentado pelo Dr. Jorge Vaz; da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale), apresentado pelo Dr. Pedro Mazilio Toledo;
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda, neste momento, que o pirtobrutinibe não seja incluído no Rol da ANS para o tratamento de adultos com linfoma de células do manto, recidivante ou refratário tratados com pelo menos duas linhas sistêmicas prévias, incluindo um inibidor da iBTK (UAT 157). As evidências científicas disponíveis ainda são muito limitadas e prematuras para atribuir ao pirtobrutinibe os benefícios alegados pelo proponente. Há incerteza quanto à relevância clínica do resultado obtido para o desfecho qualidade de vida;
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - Submissão baseada em estudo pivotal fase I/II, não randomizado de braço único, sem comparador com altíssimo grau de incerteza e risco de viés pela extrapolação excessiva de dados. Apresenta certeza de evidência é muito baixa para todos os desfechos. Não foi avaliada em outras agências internacionais para incorporação em lista assistencial ou reembolso e nos parece extremamente precoce a incorporação do tratamento em uma lista assistencial nestas condições. Temos posição desfavorável a incorporação;
- Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ) e Conselho Nacional de Saúde (CNS) são favoráveis à incorporação;
- Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) - A incorporação do medicamento Pirtobrutinibe (UAT 157) representa uma inovação essencial para adultos com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, especialmente após a falha de múltiplas terapias anteriores, incluindo inibidores da Tirosina Quinase de Bruton (iBTK). Este medicamento oferece uma nova perspectiva para pacientes em estágios avançados da doença, proporcionando uma alternativa terapêutica eficaz capaz de prolongar significativamente a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. Considerando a gravidade e o impacto debilitante do linfoma de células do manto, bem como as limitações das opções terapêuticas atualmente disponíveis após falhas em tratamentos anteriores, o acesso ao Pirtobrutinibe pode ser determinante na trajetória clínica desses pacientes. A incorporação desta tecnologia inovadora

atende a uma necessidade médica urgente e reforça o compromisso com a equidade e com a oferta de tratamentos avançados no Sistema Único de Saúde, garantindo melhores desfechos clínicos e maior dignidade aos pacientes acometidos pela doença. É importante ressaltar que é desafiador obter dados epidemiológicos concretos para doenças raras, especialmente quando demandam diagnósticos complexos que envolvem análises histopatológicas, imunohistoquímicas, biologia molecular e citogenética. Nem mesmo bases de dados amplamente reconhecidas, como a norte-americana SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), analisam isoladamente o linfoma de células do manto em relação aos demais linfomas não-Hodgkin (diferentemente do Linfoma Difuso de Grandes Células e do Linfoma Folicular). Nesse contexto, acompanhando as demais entidades representativas dos pacientes aqui presentes, a FEBRARARAS manifesta-se favoravelmente pela incorporação do medicamento Pirtobrutinibe;

- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) é desfavorável à incorporação, no momento;
- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - Considerando Necessidade clínica não atendida, Benefício clínico significativo e segurança adequada. Custo-efetividade justificável em cenário de doença ultra-rara. Recomenda-se a incorporação com reavaliação após 2 anos;
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) acompanha a manifestação da Unimed do Brasil e não recomenda, com as evidências atualmente disponíveis, a incorporação do pirtobrutinibe. A evidência é proveniente de um estudo de fase I/II com alto risco de viés trazendo incertezas para todas as dimensões do processo de avaliação de tecnologias em saúde;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG); acompanhamos manifestação desfavorável a incorporação acompanhando ABRAMGE, Unimed do Brasil e FENASAUDE;
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) acompanha os relatos da UNIMED, UNIDAS, CONASS e CFF, diante das incertezas apresentadas, sobretudo, quanto à muito baixa evidência, sendo precoce a incorporação neste momento, necessitando de estudos mais aprofundados;
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) se posiciona a favor do tratamento (UAT 157) com pirtobrutinibe, para linfoma de células do manto recidivante ou refratário, especialmente em pacientes que já passaram por múltiplas linhas de tratamento. A justificativa para esse apoio está na necessidade urgente de novas opções terapêuticas para pacientes com doenças graves e de difícil manejo, como o câncer. Esses pacientes, muitas vezes em estágio avançado da doença e com respostas limitadas às terapias anteriores, enfrentam um quadro clínico desafiador. O Pirtobrutinibe oferece uma alternativa promissora, proporcionando um potencial melhoria no controle da doença e na qualidade de vida. Considerando o contexto de tratamentos refratários, o uso dessa terapia pode ser fundamental para ampliar as opções disponíveis e atender às necessidades de pacientes com prognóstico limitado. A

introdução de terapias inovadoras como o Pirtobrutinibe é essencial para o avanço do tratamento de condições tão graves e complexas;

- Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) não recomenda a incorporação do pirtobrutinibe para o tratamento de linfoma de células do manto (LCM) recidivado ou refratário, previamente tratado com pelo menos duas linhas de terapia, incluindo um inibidor da tirosina quinase de Bruton (iBTK). A recomendação baseia-se na muito baixa certeza das evidências disponíveis, provenientes de ensaios clínicos não randomizados de braço único, sem grupo controle. Os principais desfechos avaliados – sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta completa – apresentaram resultados incertos, sujeitos a mudanças significativas em estudos futuros. Além disso, a análise econômica indica um alto custo da terapia, com um impacto orçamentário incremental estimado em R\$ 51,9 milhões em cinco anos e um custo-efetividade muito elevado (R\$ 560.078,40 por QALY ganho). A ausência de estudos comparativos diretos com tratamentos padrão compromete a robustez da avaliação econômica. Diante disso, não há evidências suficientes para recomendar a incorporação do pirtobrutinibe no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS no momento. Recomenda-se o acompanhamento de novos estudos randomizados para reavaliação futura.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

UAT 157 – pirtobrutinibe

Tratamento de pacientes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK

38ª Reunião Técnica da COSAÚDE | 25 de março de 2025

Dr. Guilherme Fleury Perini (CRM: SP 114.634)

Bruce Yassuhiro Kano

Conflito de Interesse

Dr. Guilherme Fleury Perini (CRM: SP 114.634)

De acordo com a resolução do **Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000** e **Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008**, eu declaro os seguintes potenciais conflitos de interesse:

Palestrante: Janssen, Roche, Takeda, Abbvie, BMS, Lilly, BeiGene, Astra Zeneca

Suporte educacional: Janssen, Takeda, Roche, Abbvie

Advisory Board: Janssen, Roche, Abbvie, Astra Zeneca, Takeda

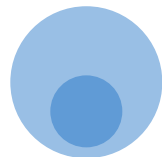
Pesquisa Clínica: Janssen, Millenium, Merck, BMS, BeiGene, MSD, Abbvie, Lilly, AstraZeneca

O linfoma de células do manto (LCM) é um linfoma não Hodgkin (LNH) de células B raro, agressivo e incurável²

Raro¹⁻³



12.040 novos casos de linfoma não Hodgkin no Brasil por ano¹



No mundo, **3% a 7%** dos linfomas não Hodgkin são linfomas de células do manto.^{2,3}

Agressivo³

7 a 10 meses

SGm após progressão pós-iBTKs⁵



Incurável³



As terapias disponíveis para **LCM R/R** não são curativas, tendo como objetivo **aliviar os sintomas, controlar o volume da doença e prolongar a sobrevida.**

Epidemiologia⁴



Afeta 3X

mais homens do que mulheres

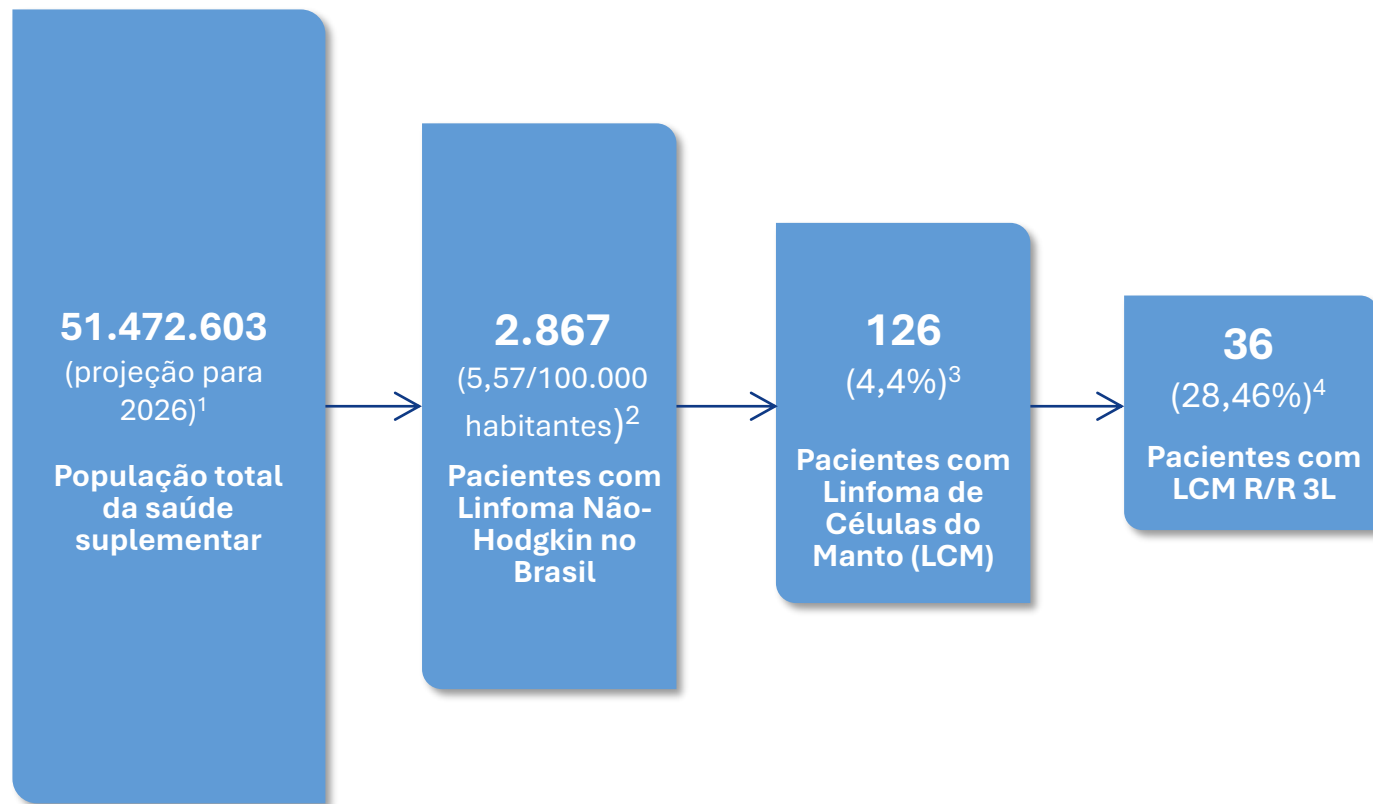


65 anos

Média de idade ao diagnóstico

*Doenças refratárias/recidivadas (R/R). iBTK: inibidor tirosina quinase de Bruton; LCM: linfoma de células do manto; LNH: linfoma não Hodgkin; R/R: refratário/recidivado; SGm: sobrevida global mediana; SLPm: sobrevida livre de progressão mediana. 1. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2023 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2022.. 2. Callera F, Brasil AA, Casali AR, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(2):120-5; 3. Burkart M, Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. J Pers Med. 2022;12(3):376; 4. Kumar A, Sha F, Toure A, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood Cancer J. 2019;9(6):50. 5. Rai S, Hess L, Chen Y, Abada P, Konig H, Walgren R, Tanizawa Y, Cai Z, Tajimi M. P1134: OUTCOMES FOR PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA POST-CBTK INHIBITOR THERAPY IN THE UNITED STATES AND JAPAN: A STUDY OF TWO REAL-WORLD DATABASES. Hemasphere. 2022 Jun 23;6(Suppl):1024-1025..

No Brasil, Linfoma de Células do Manto representa 4,4% dos casos de Linfoma Não-Hodgkin



Epidemiologia de LCM no Brasil³



O estudo de Gouveia et al. (2011) analisou a **prevalência de linfomas não-Hodgkin (LNH)** em um centro de referência em São Paulo. Nesta população, uma das maiores publicadas no Brasil, a proporção de pacientes com LCM foi de **4,4%**.

1. ANS, Caderno de Informações da Saúde Suplementar - Dezembro de 2023. Disponível em https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Caderno_SS/2023 2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. - Rio de Janeiro : INCA, 2023.3. Gouveia GR, Siqueira SA, Chamone Dde A, Pereira J. Prevalence of non-Hodgkin lymphomas in Sao Paulo, Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(4):317.4. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, Palomba MLM, Portlock C, Straus DJ, Noy A, Horwitz SM, Moskowitz A, Hamlin P, Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Younes A. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood Cancer J. 2019 May 20;9(6):50. doi: 10.1038/s41408-019-0209-5.

O LCM apresenta muitos desafios que impactam o tratamento¹⁻³



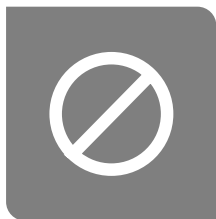
Prognóstico^{1,2}

O LCM é uma **doença incurável e agressiva**, com encurtamento do tempo entre as recidivas e da sobrevida global a cada linha terapêutica subsequente.



Resistência ao tratamento¹

O desenvolvimento de resistência a terapias-alvo, **como os iBTK covalentes**, é muito comum.



Necessidade médica não atendida

Atualmente não há disponibilidade de opções de tratamento eficazes, bem toleradas e **acessíveis para pacientes com LCM R/R após o uso de um iBTK covalente**.



Idade de diagnóstico^{2,3}

Pacientes mais velhos apresentam **comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes**, que limitam o uso de terapias mais agressivas.

Recomendações de guidelines e agências internacionais

NCCN GUIDELINE – LCM Regimes de tratamento sugeridos

TERAPIA DE SEGUNDA LINHA E SUBSEQUENTE	
Esquemas preferidos <ul style="list-style-type: none">• iBTK covalentes (contínuo)<ul style="list-style-type: none">▶ Acalabrutinibe▶ Zanubrutinibe• Lenalidomida (contínuo) + rituximabe Outros regimes recomendados <ul style="list-style-type: none">• iBTK covalentes (contínuo)<ul style="list-style-type: none">▶ Ibrutinibe + rituximabe	Úteis em certas circunstâncias (em ordem alfabética) <ul style="list-style-type: none">• Bendamustina* + rituximabe• Bortezomibe* + rituximabe• DHA (dexametasona, citarabina) + platina (carboplatina, cisplatina, ou oxaliplatina) + rituximabe• GemOx (gemcitabina, oxaliplatina) + rituximabe• Ibrutinibe (contínuo) + venetoclax• RBAC500* (rituximabe, bendamustina, citarabina)• Venetoclax* + rituximabe <div><ul style="list-style-type: none">• Doença progressiva após o uso de iBTKs covalentes<ul style="list-style-type: none">▶ iBTK não covalente<ul style="list-style-type: none">◊ Pirtobrutinibe▶ CAR-T<ul style="list-style-type: none">◊ Brexucabtagene autoleucel **◊ Lisocabtagene maraleucel* <ul style="list-style-type: none">• Doença Progressiva após CAR-T e pirtobrutinibe ou não elegível a CAR-T<ul style="list-style-type: none">▶ Glofitamabe-gxbm*</div>

* Tecnologia/Indicação não aprovada pela ANVISA

** Não disponível comercialmente

Análise Das Agências Reguladoras



Em jan/23, FDA concedeu aprovação acelerada a pirtobrutinibe para o tratamento de LCM R/R >2L iBTK prévio.



Em out/23, EMA concedeu autorização condicional de comercialização para pirtobrutinibe para o tratamento de LCM R/R >2L iBTK prévio.

Pirtobrutinibe recebeu designação de “medicamento órfão” pelo FDA⁵ e EMA⁶.



Em nov/23, ANVISA concedeu aprovação de pirtobrutinibe para o tratamento de pacientes com LCM R/R >2L iBTK prévio, pela via de priorização por doença rara conforme critérios estabelecidos pela RDC 205/2017

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA: Agência Europeia de Medicamentos; FDA: Food and drug administration; iBTK: inibidor de tirosina quinase de Bruton; LCM: linfoma de células do manto; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; R/R: recidivado/refratário. 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Mantle cell lymphoma Version 2.2025. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Acesso em: 13/03/2025 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=jaypirca>. Acesso em: 10/12/2024; 3. FDA grants accelerated approval to pirtobrutinib for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pirtobrutinib-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma>. Acesso em: 29/11/2024; 4. Pirtobrutinib. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca#authorisation-details>. Acesso em: 29/11/2024. 5. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pirtobrutinib-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma> acessado em 13/03/2025. 6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca>, acessado em 13/03/2025



Proposta de incorporação à DUT 64

Terapia antineoplásica oral para tratamento do câncer

No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento do LCM está previsto da DUT 64, que contempla os agentes ibrutinibe, acalabrutinibe e zanubrutinibe para segunda linha de tratamento.

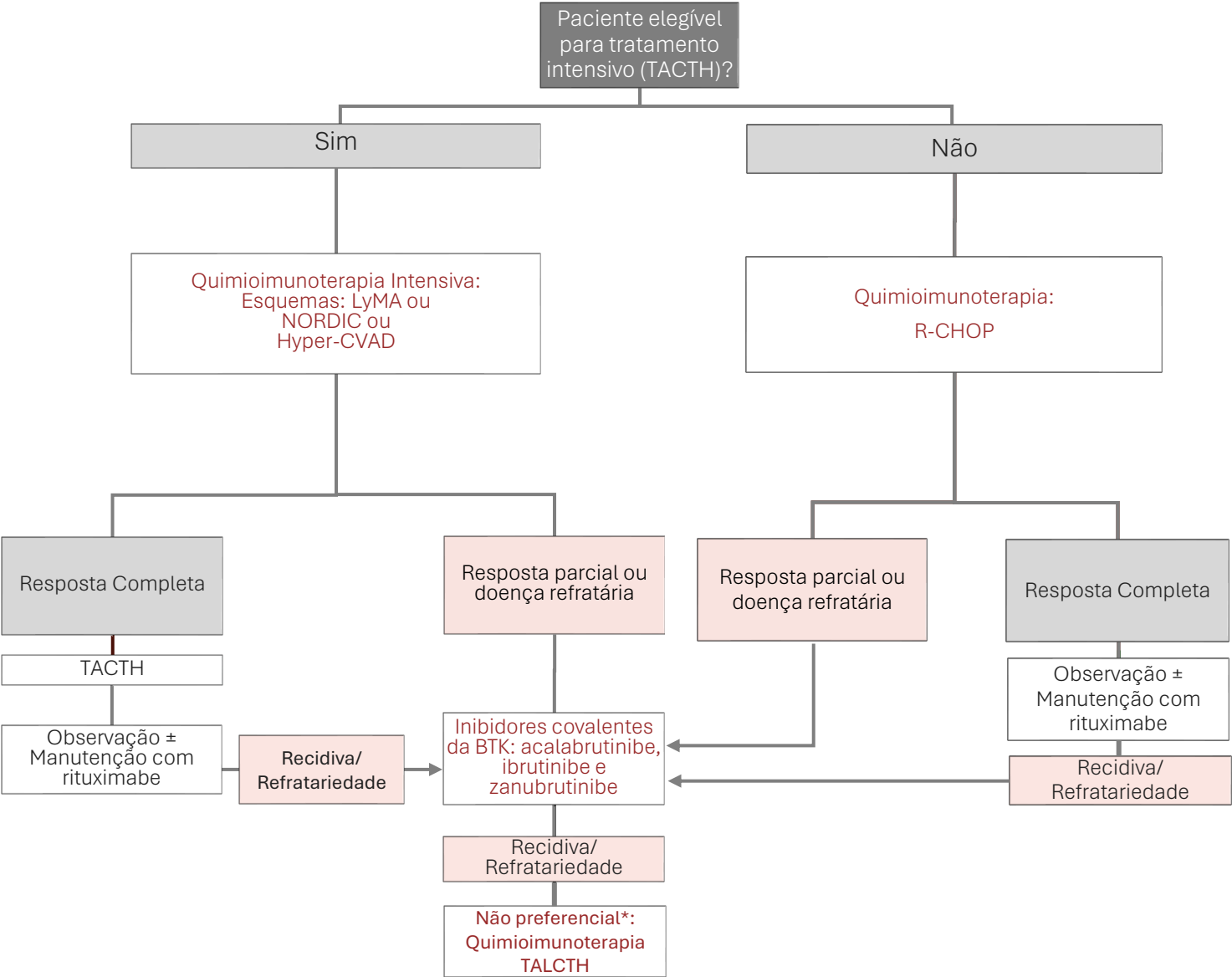
A proposta consiste em incluir o pirtobrutinibe na DUT já existente para tratamento de pacientes em terceira linha, conforme tabela ao lado

LOCALIZAÇÃO	REDAÇÃO (SUBSTÂNCIA/INDICAÇÃO)
LCM - Linfoma de células do manto	<ul style="list-style-type: none">Ibrutinibe: Tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe (RN N° 477, 2022).Acalabrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior (RN N° 537, 2022).Zanubrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior (RN N° 571, 2023).
	<ul style="list-style-type: none">Pirtobrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK.

1. ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2021: anexo II diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasília. 2021. Accessed Mar/2025 <https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/>

Fluxograma da linha de cuidado - Tratamento de pacientes com linfoma de células do manto

Cenário atual no Sistema de Saúde Suplementar



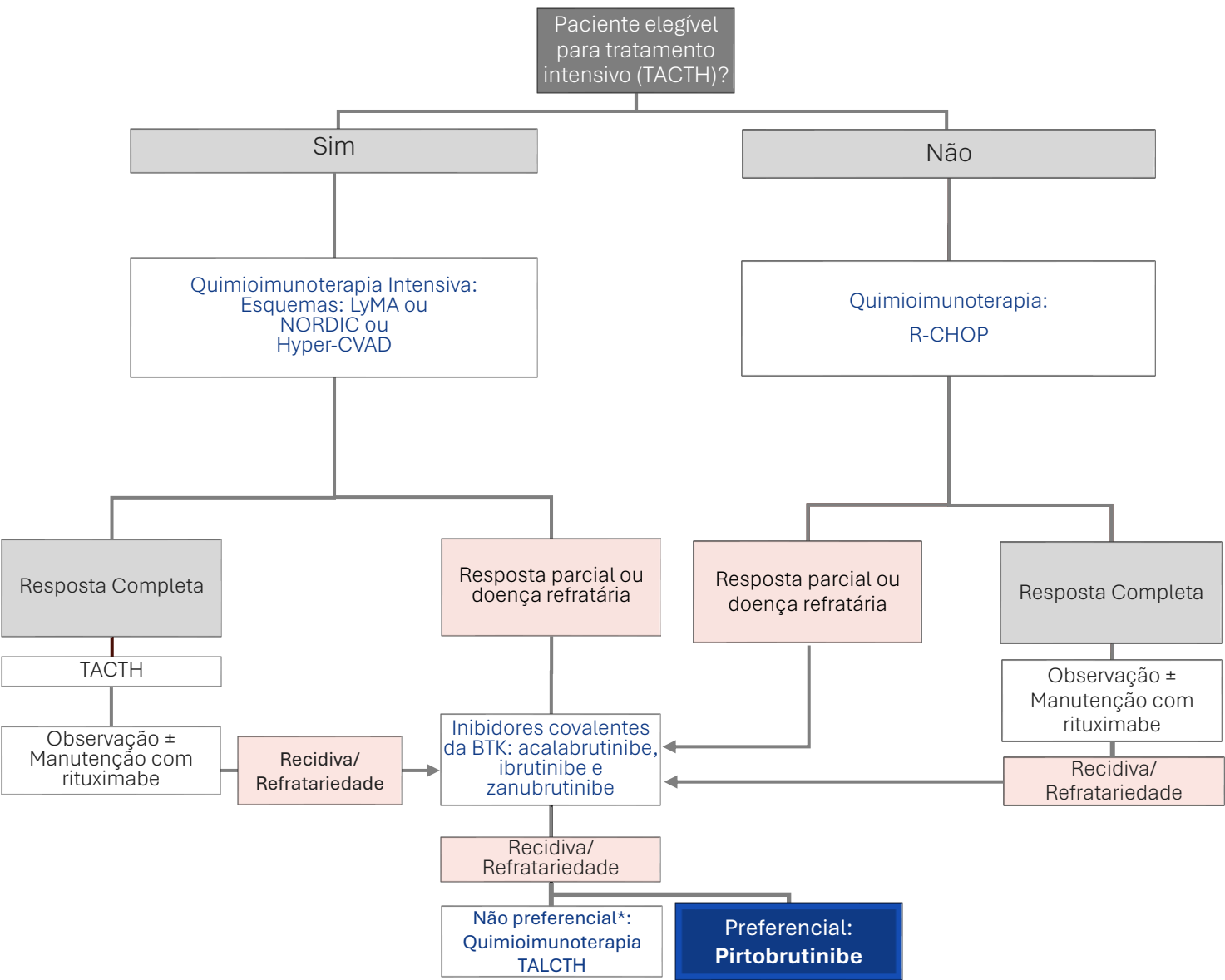
Este fluxograma é de elaboração própria, adaptado com base na **diretriz para a prática clínica oncológica da NCCN¹**, nos tratamentos disponíveis no Brasil e que possuem cobertura no Sistema de Saúde Suplementar atualmente.

Legenda: iBTK: inibidores da tirosina quinase de Bruton; R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; R-HyperCVAD: ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona alternando com metotrexato e citarabina, incluindo metotrexato intratecal; TALCTH: transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas TACTH: transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; Esquema LyMA: RDHA (rituximabe, dexametasona, citarabina) + platina (carboplatina, cisplatina, ou oxaliplatina) x 4 ciclos, seguido por R-CHOP; Esquema NORDIC: Quimioimunoterapia de indução com dose intensificada de rituximabe + ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona (maxi-CHOP) alternando com rituximabe + alta dose de citarabina;
* Sem evidência clínica de eficácia para a população nesta linha de tratamento.

Fonte:
1. Zelenetz AD, Gordon LI. B-Cell Lymphomas - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2024 [Disponível em: https://www.nccn.org/login?RetVal=1&ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf].



Cenário proposto no Sistema de Saúde Suplementar



Este fluxograma é de elaboração própria, adaptado com base na **diretriz para a prática clínica oncológica da NCCN¹**, nos tratamentos disponíveis no Brasil e que possuem cobertura no Sistema de Saúde Suplementar atualmente.

Legenda: iBTK: inibidores da tirosina quinase de Bruton; R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; R-HyperCVAD: ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona alternando com metotrexato e citarabina, incluindo metotrexato intratecal; TALCH: transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas TACTH: transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; Esquema LyMA: RDHA (rituximabe, dexametasona, citarabina) + platina (carboplatina, cisplatina, ou oxaliplatina) x 4 ciclos, seguido por R-CHOP; Esquema NORDIC: Quimioimunoterapia de indução com dose intensificada de rituximabe + ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona (maxi-CHOP) alternando com rituximabe + alta dose de citarabina;
* Sem evidência clínica de eficácia para a população nesta linha de tratamento.

Fonte:
1. Zelenetz AD, Gordon LI. B-Cell Lymphomas - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2024 [Disponível em: https://www.nccn.org/login?RetVal=1&ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf].



Revisão da literatura

PICO e evidências científicas

ELEMENTO DA PERGUNTA	DESCRIÇÃO
P População	Pacientes adultos com Linfoma de Células do Manto previamente tratados com pelo menos 2 linhas de terapia, sendo uma delas um inibidor da Tirosina quinase de Bruton (BTK)
I Intervenção	Pirtobrutinibe
C Comparador	Tratamento padrão no Brasil (quimioimunoterapia)
O Desfecho	Taxa de resposta objetiva (TRO), duração de resposta (DDR), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e desfechos de segurança (eventos adversos e taxa de descontinuação)
S Estudos	Ensaio clínicos randomizados, de qualquer fase do desenvolvimento da tecnologia, e estudos observacionais de segurança e efetividade (evidência de mundo real).

Pergunta: “Quais são a eficácia e a segurança de pirtobrutinibe no tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia, sendo uma delas um inibidor de BTK, na comparação com combinações de quimioterapia e imunoterapia?”

Elaborado pelo autor

Foram incluídas **5 publicações** referentes a **2 estudos**

- **Mato et al 2021¹, Wang et al 2023², Cohen et al 2024³, Aydilek et al 2024⁴** são referentes ao **BRUIN** (NCT03740529), publicação pivotal de pirtobrutinibe para LCM. Estudo de fase I/II, aberto, multicêntrico e que incluiu pacientes com malignidades de células B que já houvessem passado por pelo menos duas linhas de terapia, e uma dessas com iBTK covalente.
- **Song et al 2023⁵** (NCT04849416), publicação de um estudo de fase II, aberto, multicêntrico, que ainda está em andamento na China.

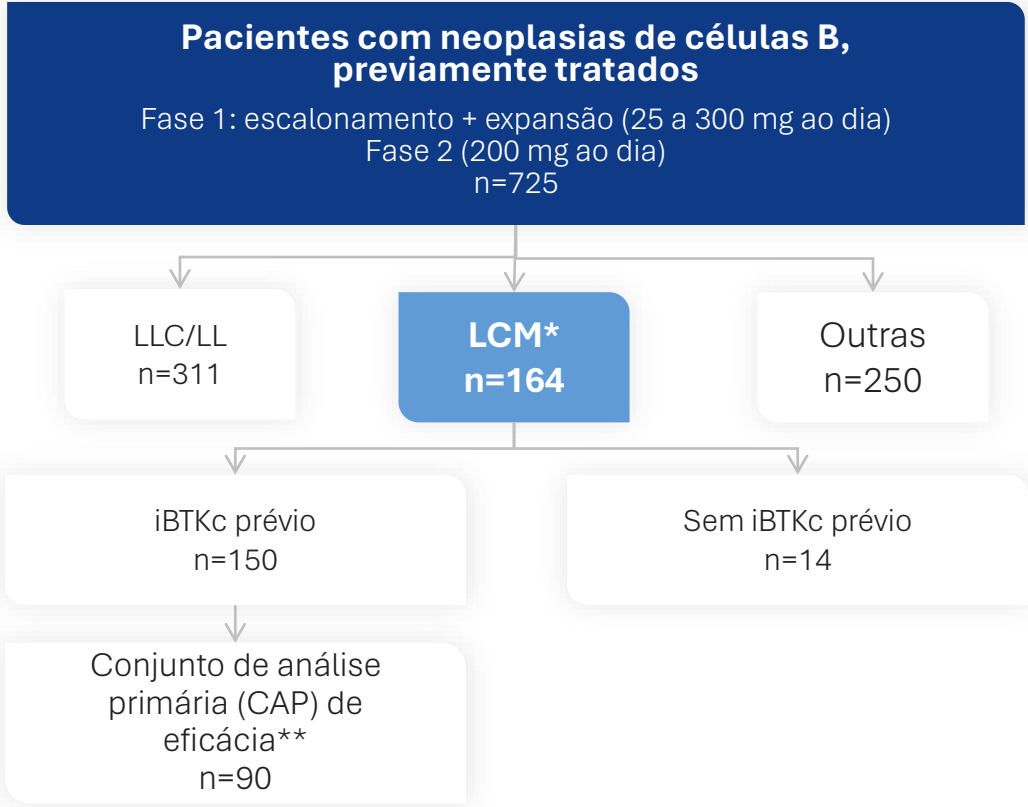
1. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901. 2. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-97. 3. Cohen JB, Shah NN, Jurczak W, Zinzani PL, Cheah CY, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Updated Safety and Efficacy including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study. Oncology Research and Treatment. 2024;47:119-20. 4. Aydilek E, Wulf G, Schwarz F, Bacher U, Rummel M, Stiefel O, et al. Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe. Cancer Med. 2024;13(10):e7289-e. 5. Song Y, Yi S, Yang H, Feng R, Huang H, Zhang Q, et al. Pirtobrutinib, a Non-Covalent (reversible) BTK Inhibitor, in Mantle Cell Lymphoma Patients Previously Treated with a Covalent BTK Inhibitor: Results from a China Phase 2 Study. Blood. 2023;142:3636.



Estudo BRUIN

Desenho

O estudo de fase 1/2 BRUIN avaliou a eficácia e a segurança de pirtobrutinibe em pacientes com neoplasias de células B previamente tratados^{1,2}



Elegibilidade

- Idade ≥18
- ECOG 0-2
- Doença ativa e com necessidade de tratamento
- Previamente tratado, incluindo um iBTK no CAP**

Desfechos

- Segurança/tolerabilidade
- Determinar a DMT e a dose de fase 2 recomendada
- Farmacocinética
- Eficácia de acordo com TRG e DdR (Lugano) avaliada pelo CRI

Intervalo de 21 de março de 2019 a 31 de janeiro de 2022

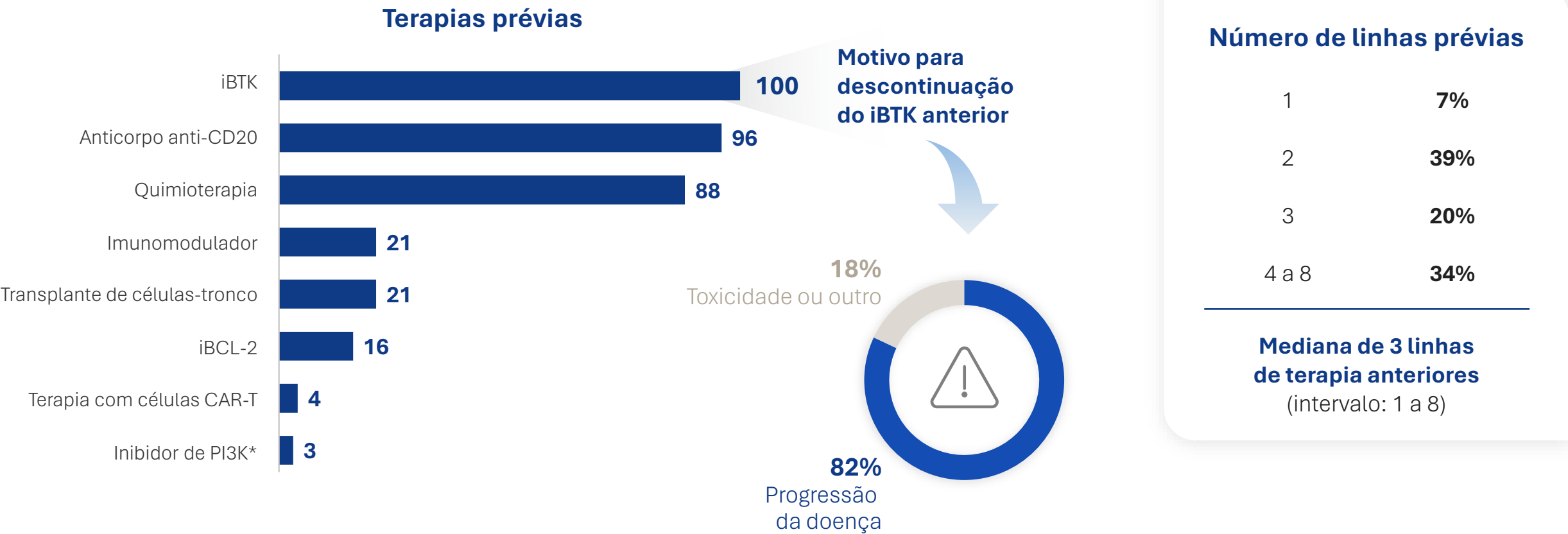
*Pacientes avaliáveis para eficácia são aqueles que tiveram pelo menos uma avaliação de resposta após a linha de base ou interromperam o tratamento antes da primeira avaliação de resposta após a linha de base; ** O CAP foi composto pelos primeiros 90 pacientes que preencheram os seguintes critérios: incluídos nas fases 1 ou 2; tinham doença mensurável; haviam recebido um esquema prévio contendo iBTK; não tinham envolvimento conhecido do sistema nervoso central. CRI: comitê de revisão independente; DMT: dose máxima tolerada; DoR: duração da resposta; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; iBTK: inibidor da tirosina quinase de Bruton; LCM: linfoma de células do manto; LLC/LL: leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico; TRG: taxa de resposta global. 1. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-97; 2. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901.



Estudo BRUIN

População do estudo

Pirtobrutinibe foi avaliado em pacientes com LCM previamente tratados com iBTKs, sendo dois terços com até 3L prévias de tratamento¹



*Os inibidores da PI3K não estão aprovados no Brasil para o tratamento do LCM. 4L: 4 linhas; CAR-T: células T com receptor de antígeno quimérico; CD: cluster de diferenciação; iBCL-2: inibidor de linfoma de células B 2; iBTK: inibidor de tirosina quinase de Bruton; LCM: linfoma de células do manto; PI3K: fosfatidilinositol-3-quinase. 1. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-97.

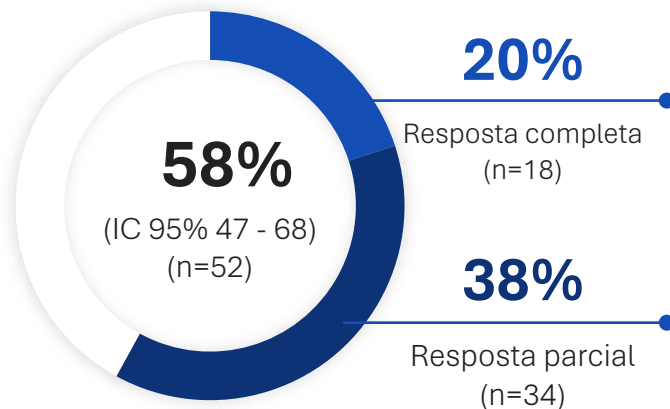


Estudo BRUIN

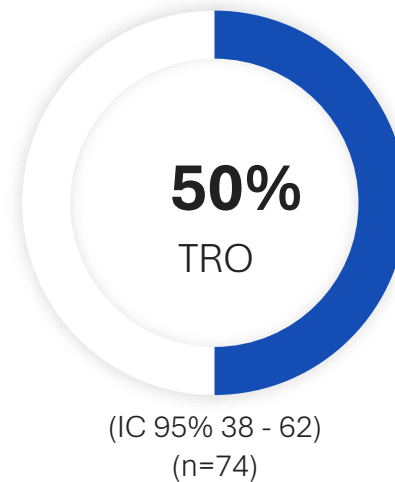
Resultados de Eficácia | TRO

Pirtobrutinibe ofereceu uma taxa de resposta consistente entre a população global tratada previamente com iBTKs e subgrupos pré-especificados¹

TRO em pacientes com LCM previamente tratados com iBTKs (N=90)*



Descontinuação de iBTK prévio por progressão**



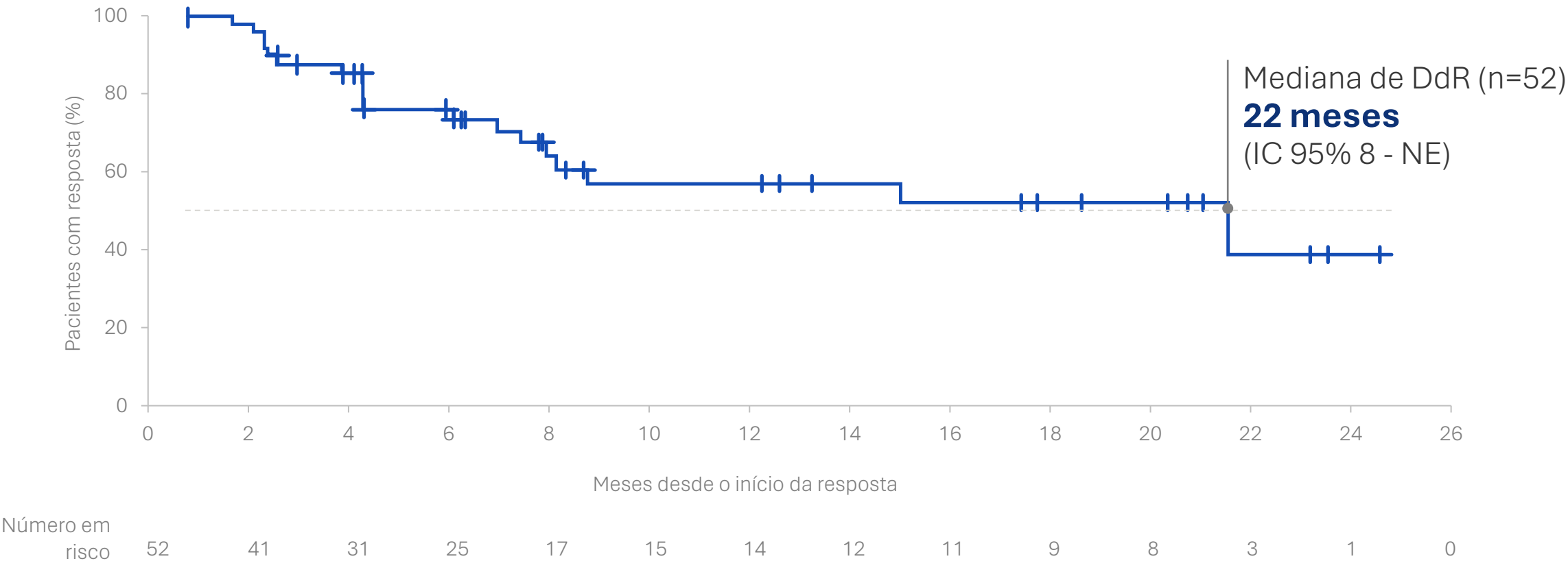
Em pacientes que descontinuaram o iBTK anterior devido à toxicidade, a TRO foi de 92% (IC 95% 62 - 100) (n=12)¹

*A TRO, o desfecho primário, inclui pacientes com melhor resposta de RC ou RP e foi avaliada por Comitê de Revisão Independente; **Os dados apresentados refletem uma análise pré-especificada da TRO dentre subgrupos classificados pelo motivo para a descontinuação do tratamento anterior com inibidor da BTK (progressão, n=74; toxicidade/outro, n=16). iBTK: inibidor da tirosina quinase de Bruton; IC: intervalo de confiança; LCM: linfoma de células do manto; TRO: taxa de resposta objetiva. 1. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-97.

Estudo BRUIN

Resultados de Eficácia | DdR

Pirtobrutinibe apresentou uma mediana de DdR de 22 meses em pacientes com LCM previamente tratados com um iBTK*



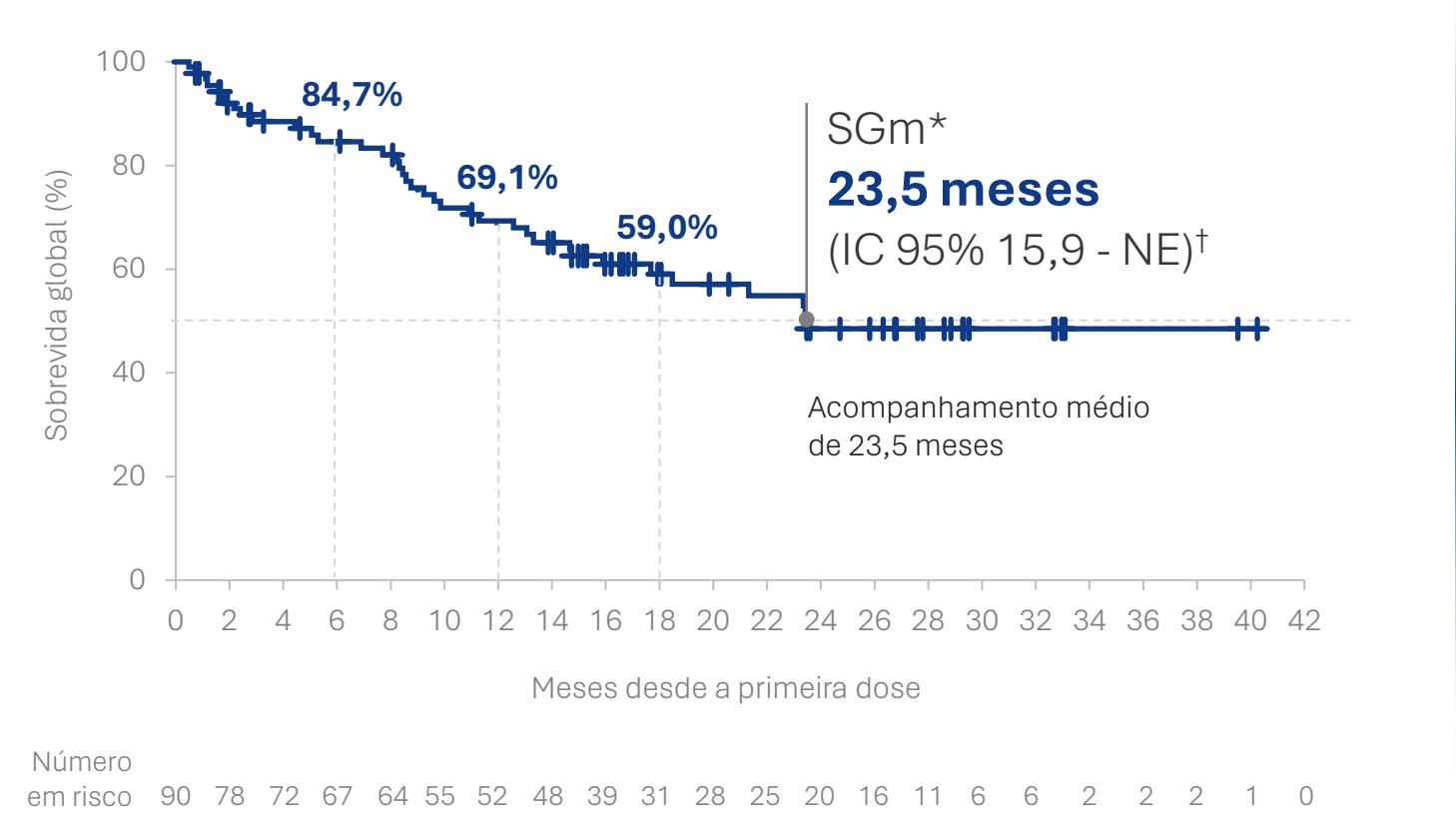
Mediana de tempo de acompanhamento para os respondedores: 12,5 meses (intervalo: 2,8 a 28,3 meses)
*A DDR foi calculada para pacientes que atingiram RP ou melhor (n=52) e foi definida como o tempo desde a primeira evidência de resposta até a progressão ou morte por qualquer causa. DDR: duração de resposta; iBTK: inibidor da tirosina quinase de Bruton; IC: intervalo de confiança; LCM: linfoma de células do manto; NE: não estimável. 1. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-97.



Estudo BRUIN

Resultados de Eficácia | SG e SLP

Pacientes tratados com pirtobrutinibe obtiveram uma SGm de 2 anos¹, onde a expectativa era entre 7 e 10 meses²



SLPm**
7,4 meses
(IC 95% 5,3 - 13,3)

No estudo BRUIN, os pacientes refratários foram considerados como progredidos na avaliação inicial, o que impactou os resultados diretamente. A diferença entre os tempos de SLP e SG demonstra benefício para os pacientes que receberam o medicamento, reduzindo a agressividade da doença e melhorando o prognóstico.

*Sobrevida global é definido como o tempo desde a primeira dose até a morte, independentemente da recorrência da doença; †: A eficácia foi baseada na resposta avaliada por CRI. Todos os pacientes receberam pelo menos uma dose de pirtobrutinibe. O endpoint primário foi TRO; SG e SLP foram endpoints secundários pré-especificados avaliados por CRI; ** SLP foi avaliada por CRI. CRI: Comitê de revisão independente; IC: intervalo de confiança; LCM: linfoma de células do manto; NE: não estimável; SGm: sobrevida global mediana; SLP: sobrevida livre de progressão mediana; TRO: taxa de resposta objetiva. 1. Pirtobrutinib in covalent BTK-inhibitor (cBTKi) pre-treated mantle cell lymphoma (MCL): Updated results and subgroup analysis from the phase 1/2 BRUIN study with >3 years follow-up from start of enrollment. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7514. Acesso em: 29/11/2024. 2. Rai S, Hess L, Chen Y, Abada P, König H, Walgren R, Tanizawa Y, Cai Z, Tajimi M. P1134: OUTCOMES FOR PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA POST-CBTK INHIBITOR THERAPY IN THE UNITED STATES AND JAPAN: A STUDY OF TWO REAL-WORLD DATABASES. Hemasphere. 2022 Jun 23;6(Suppl):1024-1025.

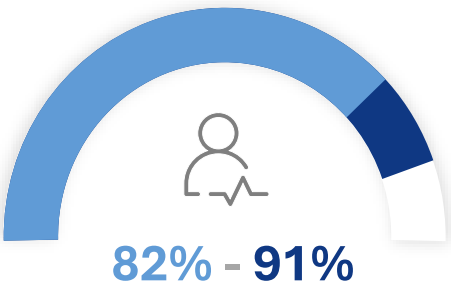


Estudo BRUIN

Qualidade de Vida

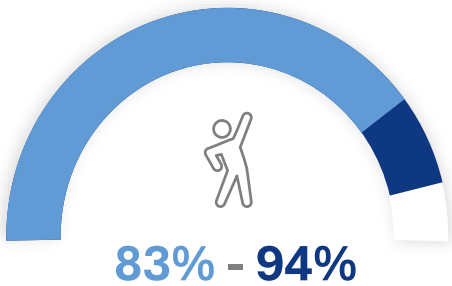
Mesmo no contexto de uma doença tão agressiva como o LCM R/R, a maioria dos pacientes tiveram a qualidade de vida mantida ou melhorada em relação aos parâmetros iniciais¹

Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)



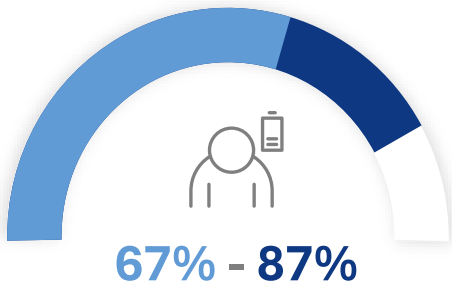
dos pacientes avaliáveis **mantiveram ou melhoraram a QVRS**
(n=93)

Condição física



dos pacientes avaliáveis **mantiveram ou melhoraram a condição física**
(n=93)

Fadiga



dos pacientes avaliáveis **estabilizaram ou reduziram sintomas de fadiga**
(n=91)

LCM: linfoma de células do manto; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; R/R: recidivado/refratário. 1. Cohen J, Roeker L, Cheah C, et al. P1112: Patient-reported outcomes (PRO) among patients with mantle cell lymphoma receiving pirtobrutinib after prior covalent BTKi: interim PRO analysis from the BRUIN phase 1/2 study. Hemasphere. 2023;7(suppl):e34270c5.

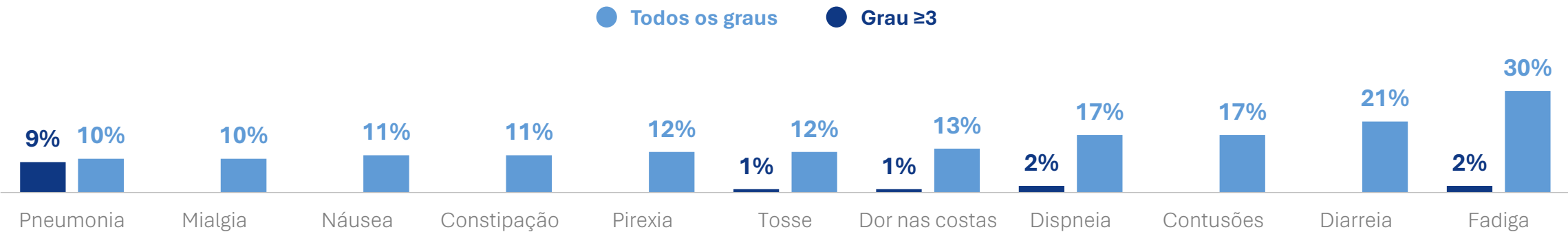


Estudo BRUIN

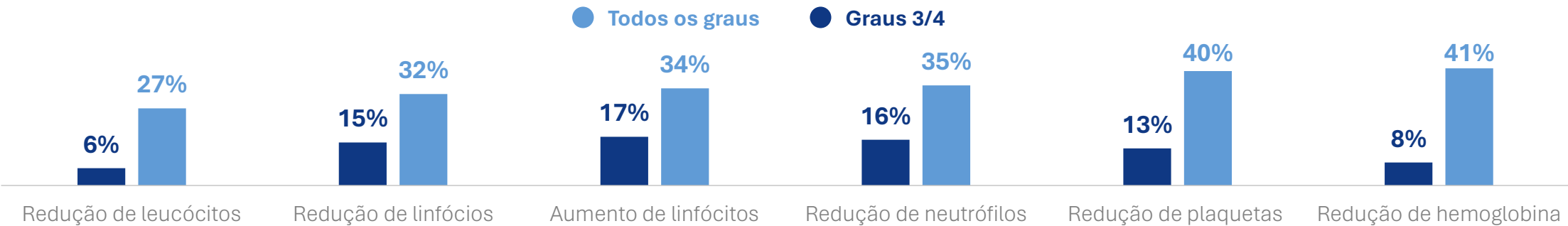
Resultados de Segurança

Pirtobrutinibe apresenta um perfil de segurança consistente, com EAs não hematológicos predominantemente leves/moderados (grau 1/2), enquanto EAs de grau 3/4 são raros^{1,2}

EAs não hematológicos (≥10%)^{†,1} n= 164



Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥10%)^{‡,1,2} n= 163



†: Contusões incluem contusão, petéquia, equimose, e aumento da tendência a contusões; ‡: Ao iniciar pirtobrutinibe, um aumento temporário no número de linfócitos (definido como um aumento absoluto ≥50%, a partir do nível basal, e uma medição ≥5 x 10⁹/μL na contagem de linfócitos em relação à contagem basal) ocorreu em 33% dos pacientes no BRUIN. A mediana de tempo até o início da linfocitose foi 1 semana, e a mediana de duração foi 11 semanas. EA: evento adverso. 1. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-97; 2. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901.



Estudo BRUIN

Descontinuação e Redução de Dose

Poucos pacientes interromperam o tratamento, e as reduções de dose foram incomuns[†]

Taxa de descontinuação devido a EAETs



3% dos pacientes descontinuaram o tratamento

Reduções de dose devido a EAs[†]



4,9% dos pacientes precisaram de redução de dose

[†]: Reduções de dose são necessárias para toxicidades não hematológicas Grau ≥ 3, neutropenia Grau 3 com febre e/ou infecção, neutropenia Grau 4 que dure 7 dias ou mais, e trombocitopenia Grau 3 com sangramento. EA: evento adverso; EAET: evento adverso emergente do tratamento. 1. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-97.



Comparador ConcertAI

Foi utilizada validação externa no modelo econômico por meio de um braço controle sintético, refletindo dados de mundo real, via ConcertAI¹

O que é o ConcertAI?¹

- No contexto de LCM, é estudo retrospectivo observacional utilizando dados de **prontuários médicos eletrônicos** de um banco de dados reais de adultos diagnosticados com a doença (CID-9: 200.4 ou CID-10: C83).
- Os dados selecionados foram **ajustados e ponderados** para que corresponderem à população incluída no **estudo BRUIN**, permitindo assim uma comparação.

Por que foi utilizado?¹

- Como o estudo BRUIN foi um estudo de braço único, a validação externa auxilia a fornecer uma ordem de grandeza para o benefício clínico observado ao passo que permite comparar os resultados.
- Isso traz mais confiabilidade aos resultados ao endereçar incertezas sobre o dado.

Qual sua implicação prática?^{1,2}

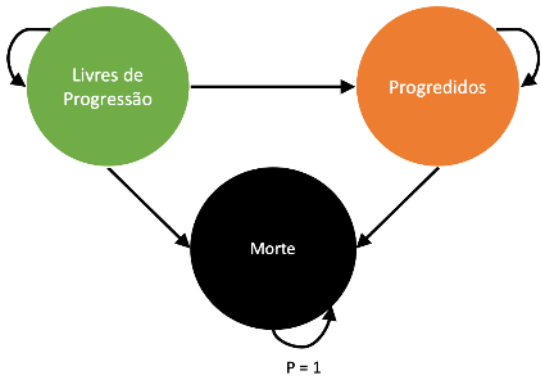
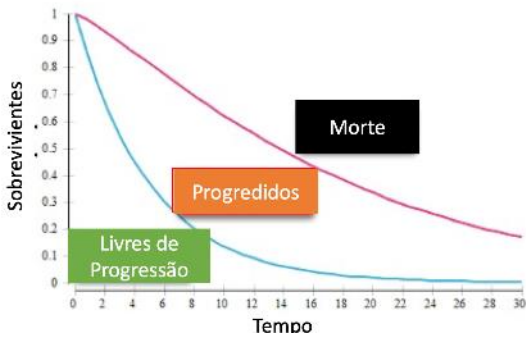
- Foi criado um braço chamado "conjunto de tratamentos-padrão" (CTP), utilizado como comparador, que inclui diversos tratamentos de resgate observados na prática clínica, isolados ou em associação:
 - Rituximabe (62,7%);
 - Bendamustina (20,6%);
 - Ibrutinibe (18,7%);
 - Lenalidomida (14,9%);
 - Ciclofosfamida (15,2%);
 - Bortezomibe (14,6%);
 - Vincristina (10,8%);
 - Doxorrubicina (10,1%);
 - Citarabina (5,7%).

Avaliação econômica em saúde

Análise de custo-utilidade

Tipo de avaliação econômica e modelo	Análise de custo-utilidade baseada em modelo de sobrevida particionada com 3 estados de saúde
População-alvo	Pacientes com LCM R/R que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um iBTK covalente.
Intervenção	Pirtobrutinibe 100mg, duas vezes ao dia
Comparador do modelo	Conjunto de tratamentos-padrão, grupo comparador obtido a partir da base de dados do mundo real base ConcertAI, com a seguinte alocação de intervenções: rituximabe (62,7%), bendamustina (20,6%), ibrutinibe (18,7%), lenalidomida (14,9%), ciclofosfamida (15,2%), bortezomibe (14,6%), vincristina (10,8%), doxorubicina (10,1%) e citarabina (5,7%).
Horizonte temporal	Toda a vida (40 anos)
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar
Taxa de descontos	5% para custos e desfechos
Desfechos considerados / avaliados	<ul style="list-style-type: none">➤ Sobrevida livre de progressão / Sobrevida Global➤ Custo total médio dos tratamentos➤ Anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentos➤ Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)
Análises de sensibilidade	Determinística e probabilística

Estrutura do Modelo



Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company.

QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company disponibilizado a ANS.

Avaliação econômica em saúde

Análise de custo-utilidade | Custos

Custo terapias*		
Medicamento	Concentração	Custo (PF 18%)
Pirtobrutinibe	50 mg	R\$ 21.916,23
Pirtobrutinibe	100 mg	R\$ 87.664,95
Bendamustina	25 mg	R\$ 368,34
Bendamustina	100 mg	R\$ 1.376,06
Bortezomibe	3.5 mg	R\$ 4.449,45
Ciclofosfamida	200 mg	R\$ 19,51
Ciclofosfamida	1000 mg	R\$ 72,48
Citarabina	100 mg	R\$ 13,43
Citarabina	1000 mg	R\$ 149,88
Doxorrubicina	10 mg	R\$ 108,61
Doxorrubicina	50 mg	R\$ 244,37
Ibrutinib	560 mg	R\$ 70.135,07
Lenalidomida	25 mg	R\$ 25.187,80
Rituximabe	100 mg	R\$ 1.747,90
Rituximabe	500 mg	R\$ 10.568,45
Vincristina	1.0 mg	R\$ 33,18

Custo terapias subsequentes		
Terapia	Em uso (%)	Custo ponderado
Bortezomibe	14,60%	R\$ 3.464,00
Ciclofosfamida	15,20%	R\$ 33,00
Doxorrubicina	10,10%	R\$ 68,00
Ibrutinibe	18,70%	R\$ 12.226,00
Lenalidomida	14,90%	R\$ 3.748,00
CP exclusivo	26,50%	R\$ 0
Custo médio por paciente		R\$ 375,03
Custo total médio por paciente		R\$ 19.539,00

Custo de acompanhamento			
Recurso	Tratado	Não tratado	Custo Médio
	por ano	por ano	
Hemograma completo	4	12	R\$ 23,86
Desidrogenase láctica	4	12	R\$ 19,79
Exame de medula óssea	0	1	R\$ 1.555,74
Consulta com hematologista	4	12	R\$ 362,00
Visita hospitalar (médica)	0	2	R\$ 128,53
Biópsia	0	1	R\$ 1.041,89
Transfusão de sangue	1	3	R\$ 2.984,28
Transfusão de plaquetas	0	2	R\$ 2.565,38
Glicose no sangue	4	12	R\$ 10,75
Endoscopia	0	1	R\$ 1.023,87
Colonoscopia	0	1	R\$ 1.023,87
Tomografia computadorizada	0	1	R\$ 1.417,29

Custo de administração	
Procedimento	Custo
Terapia oncológica – planejamento e primeiro dia de tratamento	R\$ 1.039,08
Terapia oncológica – por dia subsequente de tratamento até o próximo ciclo*	R\$ 119,67

Custo EAs		
Evento adverso	Pirtobrutibe (%)	Custo
Artralgia	0,60%	R\$ 44,66
Fibrilação atrial ou flutter	1,20%	R\$ 12.579,57
Cefaleia	0,60%	R\$ 28,69
Hemorragia/hematoma	1,80%	R\$ 13.460,56
Neutropenia	8,50%	R\$ 6.924,66
Plaquetopenia	5,50%	R\$ 149,14
Pneumonia	7,90%	R\$ 2.208,80

Custo de fim de vida	
Procedimento	Custo (PF 18%)
Custo unitário atribuído ao estado de saúde morte	R\$ 1.250,79

Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company disponibilizado a ANS.

*O controle externo inclui uma proporção de terapias: Bendamustina (20,60%), Bortezomibe (14,60%), Ciclofosfamida (15,20%), Citarabina (5,70%), Doxorrubicina (10,10%), Ibrutinibe (18,70%), Lenalidomida (14,90%), Rituximabe (62,70%) e Vincristina (10,80%).

Avaliação econômica em saúde

Análise de custo-utilidade | Resultado (RCUI)

Tratamento	Custo (R\$)	Efetividade	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	RCUI (R\$/QALY)
Pirtobrutinibe	R\$ 973.813,71	3,12	R\$ 615.905,78	1,10	R\$ 560.078,40
Conjunto de Tratamentos-padrão	R\$ 357.907,93	2,02			

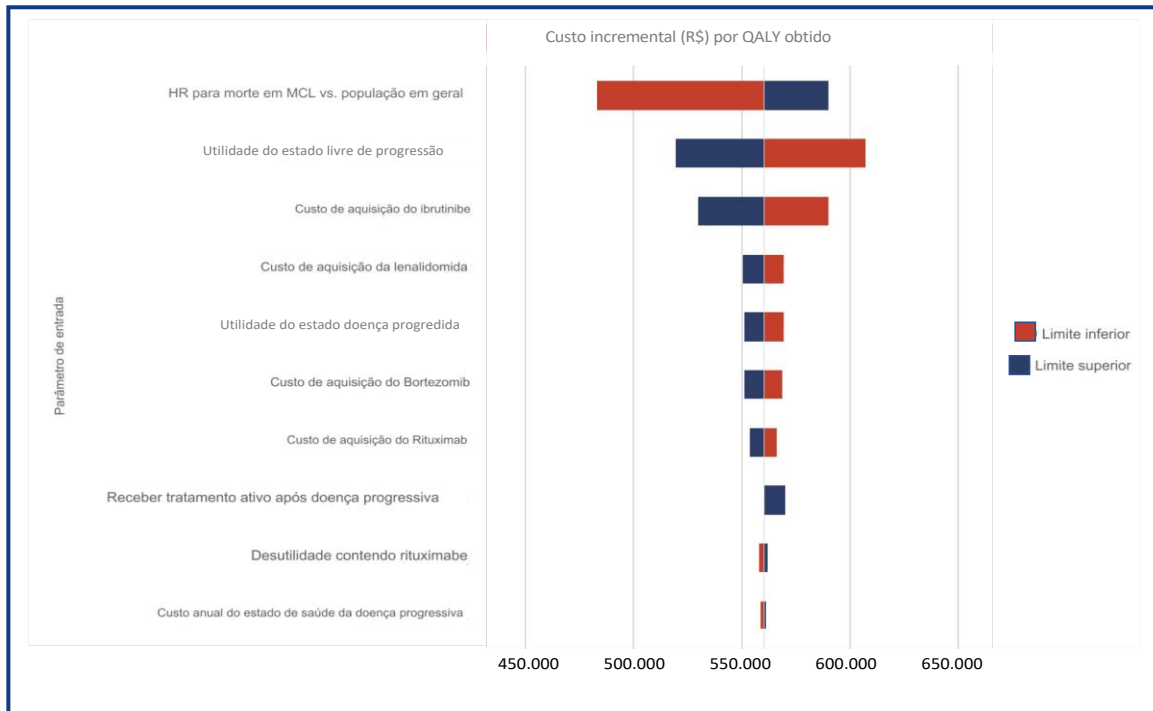
Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company disponibilizado a ANS.

R\$, real brasileiro; AVG, anos de vida ganhos; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; Horizonte de 25 anos.

Avaliação econômica em saúde

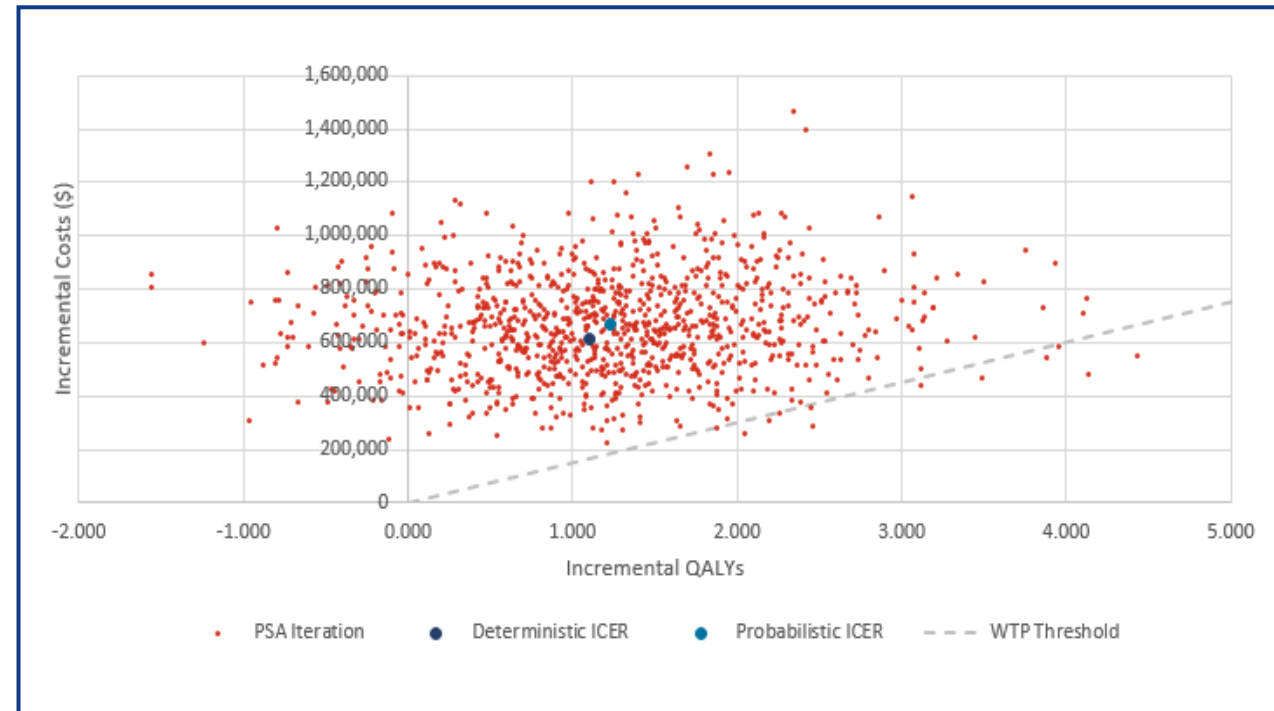
Análise de custo-utilidade | Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Análise de sensibilidade determinística



- Os três parâmetros que mais influenciaram a análise foram:
 - [1] HR de LCM vs. População geral
 - [2] Utilidade do estado livre de progressão
 - [3] Custo de aquisição de ibrutinibe

Análise de sensibilidade probabilística



- Em 92,3% das iterações pirtobrutinibe esteve associado a um aumento de efetividade e também de custos

Avaliação de impacto orçamentário

Parâmetros

Estimativa epidemiológica do tamanho da população-alvo (ano 1)

Parâmetro	Valor	Funil Epidemiológico
População total da saúde suplementar projetada para cada ano ⁶		51.472.603
Incidência de Linfoma Não-Hodgkin no Brasil ⁷	5,57/100.000 habitantes ⁷	2.867
Proporção Linfoma de Células do Manto ⁸	4,4% ⁸	126
Proporção LCM Recidivado / refratário - 3L ⁹	28,46% ⁹	36

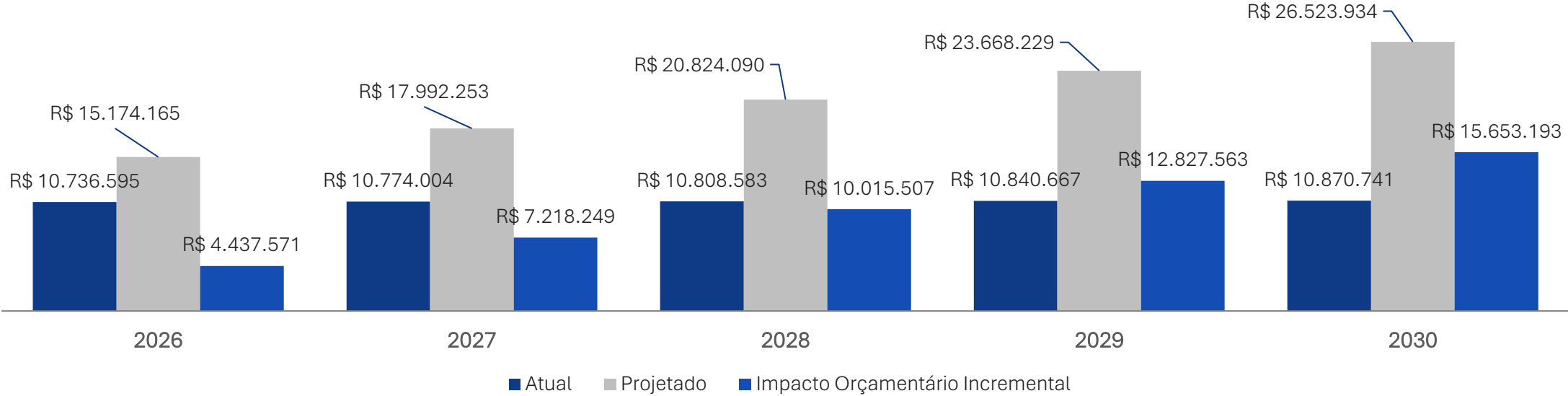
Taxas de difusão para o cenário de incorporação de pirtobrutinibe

	Ano precedente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pirtobrutinibe	0%	20%	30%	40%	50%	60%
Conjunto de terapias-padrão	100%	80%	70%	60%	50%	40%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company disponibilizado a ANS.

Avaliação de impacto orçamentário

Resultado do caso-base considerando a inclusão de pirtobrutinibe

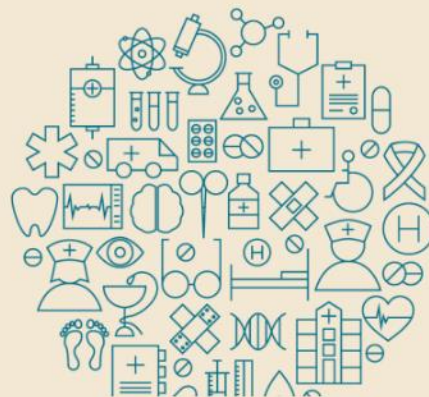


Cenário	Acumulado em 5 anos	Média anual
Cenário Atual	R\$ 54.030.589	R\$ 10.806.117
Cenário considerando inclusão de pirtobrutinibe	R\$ 104.182.671	R\$ 20.836.534
Incremental R\$	R\$ 50.152.081	R\$ 10.030.416

Fonte: Adaptado do modelo econômico da Eli Lilly and Company disponibilizado a ANS.

Ciclo de Atualização do Rol (2019-2020)

Ibrutinibe no tratamento de linfoma de células do manto



Ciclo de Atualização do Rol

2019-2020



RAC – Ibrutinibe no tratamento de LCM

Ciclo de Atualização do Rol (2019-2020)

Evidências científicas: Após um seguimento mediano de 38,7 meses, 24% dos pacientes do grupo do ibrutinibe e nenhum paciente do grupo do tensirolimo continuava utilizando o tratamento para qual foram inicialmente alocados. Cinquenta e cinco (39%) dos pacientes inicialmente randomizados para o grupo tensirolimo foram transferidos para o tratamento com ibrutinibe. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi maior para ibrutinibe que para o tensirolimo (15,6 *versus* 6,2 meses; HR: 0,45 [IC95% 0,35–0,60]; p-valor< 0,0001). A sobrevida global foi maior para os pacientes do ibrutinibe (30,3 *versus* 23,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC95%: 0,54–1,02]; p-valor: 0,0621). O mesmo ocorre com a taxa de resposta global análise (77% para ibrutinibe *versus* 47% para tensirolimo; OR: 4,27 [IC95%: 2,47–7,39]; p-valor<0,0001). O perfil de eventos adversos foi mais favorável para o ibrutinibe com exceção da frequência de sangramento (9% *versus* 3%), e fibrilação atrial (5% *versus* 1%) ambos indicadores para eventos de grau 3 ou 4.

Estudo de Fase 3 *versus* tensirolimo (comparador que não reflete SSS)

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade que comparou o uso do ibrutinibe com o protocolo de tratamento para linfoma não Hodgkin R-CHOP em pacientes com LCM recidivado/refratário sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar. A RCEI encontrada foi de R\$1.296.427/QALY. Essa relação de custo-efetividade pode ser considerada elevada para a incorporação da tecnologia. A análise de sensibilidade mostrou que as variações dos parâmetros não resultaram em uma RCEI menores 1 milhão por QALY. O parâmetro de SLP foi estimado de maneira indireta utilizando dois estudos diferentes. A sobrevida global também utilizou uma medida indireta, sendo calculada como a soma da sobrevida livre de progressão com a sobrevida pós progressão. O proponente considera que a sobrevida livre de progressão é um bom preditor da sobrevida global baseado em estudos publicados. Esses métodos de aproximação trazem limitações importantes as interpretações dos resultados.

Braço comparador: R-CHOP
RCEI: R\$ 1.296.427/QALY

Avaliação de impacto orçamentário: Após o recálculo do modelo de impacto orçamentário os resultados variaram de R\$ 5.818.516,135 a R\$ 64.778.350,13 no primeiro e ao final de 5 anos respectivamente. Foram corrigidas algumas limitações na estimativa populacional e alguns erros contidos na planilha de cálculo de custos das alternativas. O market share proposto foi mantido.

AIO: R\$ 13M (média anual) e R\$ 64,7M (acumulado em 5 anos)

Considerações Finais: A incorporação do ibrutinibe pode representar o preenchimento de uma lacuna terapêutica, onde não havia consenso sobre a forma de tratamento, tampouco medicamentos registrados na ANVISA para essa indicação, que já são incorporados ao SSS. Os resultados da avaliação econômica devem ser interpretados com cautela e a relação de custo-efetividade elevada deve ser observada antes de uma decisão sobre incorporação com vista a manter a saúde orçamentária dos planos de saúde.

252	Ibrutinibe	Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral ibrutinibe para tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, na Diretriz de Utilização - DUT do procedimento “terapia antineoplásica oral para tratamento do câncer”.
-----	------------	--

Considerações finais



A LCM é uma doença rara, agressiva e incurável.



No cenário recidivado e refratário, especialmente após falha ou intolerância aos iBTKs, o prognóstico se torna ainda mais desfavorável, com sobrevida inferior a um ano e sem opções terapêuticas eficazes



Pirtobrutinibe surge como uma terapia de resgate com respostas elevadas mesmo em pacientes com várias linhas de terapia prévia, associada a ganhos de sobrevida jamais vista nesta linha de cuidado, próximo de 2 anos.



Com um perfil impar de segurança, pirtobrutinibe está associado a taxas de descontinuação e ajustes de dose inferiores a 5%.



Durante a análise econômica verificou-se um RCEI de R\$ 560 mil por QALY, com impacto orçamentário em 5 anos estimado em menos de R\$ 50.2 milhões em cinco anos, em linha com a quebra de paradigmas e análise econômica do primeiro iBTK incorporado pela ANS, ibrutinibe.



Consideramos que este medicamento pode mudar profundamente o prognóstico de pacientes com LCM R/R no contexto de resgate, trazendo benefícios clinicamente relevantes mesmo diante de um cenário desafiador.

Obrigado

Pirtobrutinibe (JAYPIRCE®) para o tratamento de pacientes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário

ROL – ANS
Março 2025

Unimed
Belo Horizonte

Mariana Michel Barbosa - Representante da Unimed do Brasil

Consultoria	Ministério da Saúde CCATES/UFGM CGATS/DGITS/SCTIE/MS – Fiotec CONITEC – Avaliação de Tecnologias – OPAS SCMED/ANVISA – OPAS
Financiamento para pesquisa	CNPq/MS- Revisão sistemática sobre a custo-efetividade da atenção domiciliar. CAPES– Caracterização do acesso aos medicamentos no estado de minas gerais: uma análise dos serviços farmacêuticos
Palestras e conferências	Nenhum
Outras fontes de remuneração	UNIMED Belo Horizonte Professora e orientadora do MBA em ATS do HAOC via PROADI – MS Professora Racine

BULA – ANVISA

1. INDICAÇÕES

JAYPIRCE em monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK.

Proposta de DUT:

Pirtobrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK.

DUT atual para tratamento Linfoma de Manto (2025)

Tabela 1. Redação atual e proposta da DUT 64.

DUT 64	Redação
Atual	<ul style="list-style-type: none">• Ibrutinibe: Tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe (RN N° 477, 2022).• Acalabrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior (RN N° 537, 2022).• Zanubrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior (RN N° 571, 2023).

ESTUDOS ENVIADOS PELO SOLICITANTE

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído
1.	Prevalence of non-Hodgkin lymphomas in São Paulo, Brazil	<i>Carta ao editor</i>	Não
2.	Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†	Guidelines ESMO	Não
3.	Non-indolent mantle cell lymphoma at a single public hospital in Brazil: real world first-line treatment cohort study data	<i>Carta ao editor</i>	Não
4.	Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse	Revisão de literatura	Não
5.	Systematic literature review of the global burden of illness of mantle cell lymphoma	RS não cita o Pirtobrutinibe	Não
6.	Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects	Revisão de literatura	Não
7.	Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study	ECR Fase I/II	Sim
8.	Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments	Guidelines	Não
9.	The 65th ASH Annual Meeting Abstracts	Resumo de congresso	Não
10.	Preclinical characterization of pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor	Estudo pré clínico	Não
11.	Health resource utilization and costs of care for adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma in the United States: a retrospective claims analysis	Coorte retrospectiva	Não
12.	The 65th ASH Annual Meeting Abstracts POSTER ABSTRACTS	Poster de congresso	Não
13.	Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma	ECR Fase I/II	Sim
14.	Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe	Coorte retrospectiva	Não
15.	Manual de oncologia clínico do Brasil	Guidelines	Não

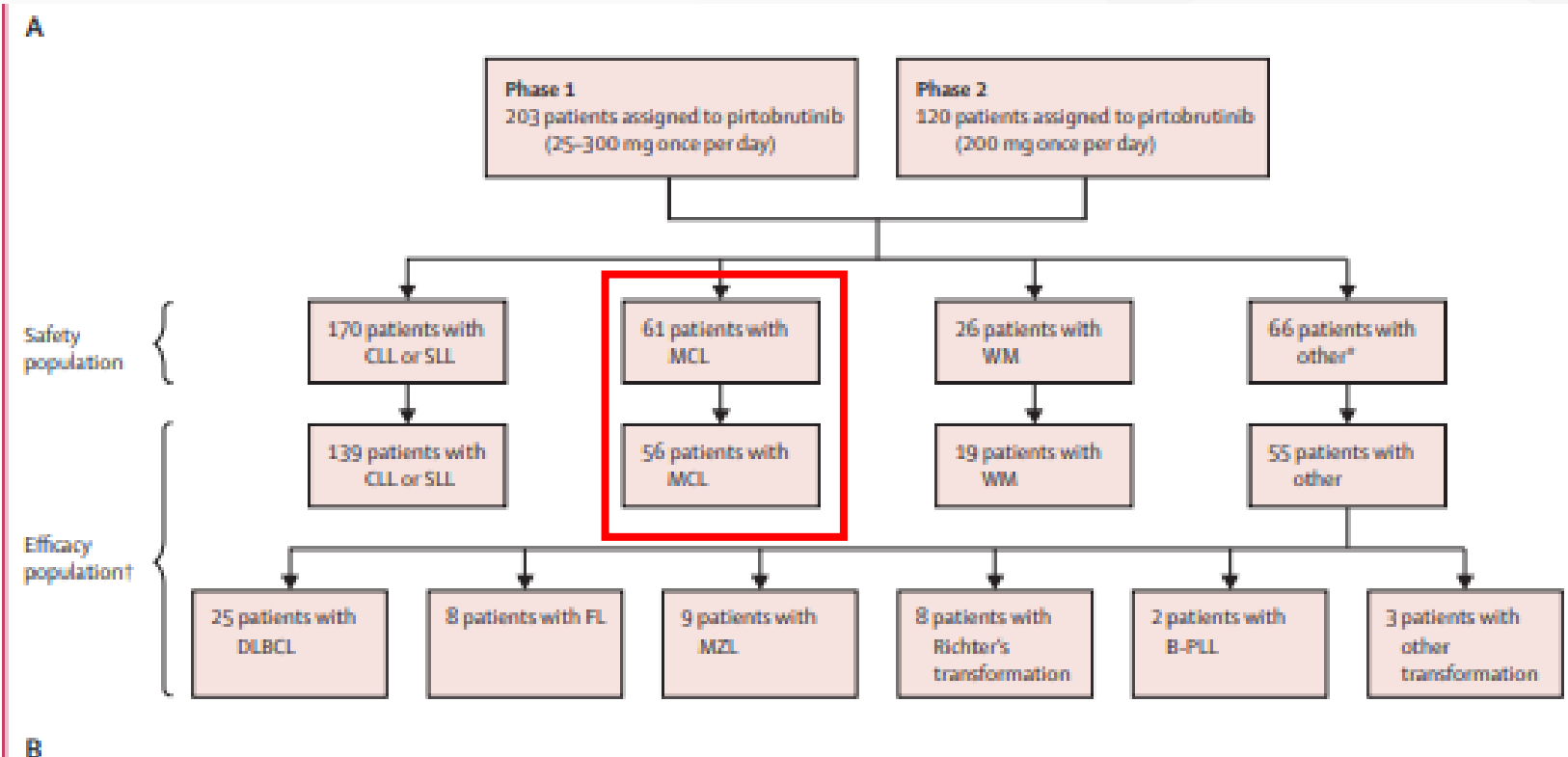
Estudo BRUIN - NCT03740529: Mato et al., 2021

Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados
Estudo fase I/II, <i>open-label</i> , sem comparador e multicêntrico (27 centros em 6 países)	323 Pacientes com malignidades de células B e ≥ 2 linhas anteriores. 61 pacientes com Linfoma de células do manto	<u>Na fase I:</u> Pirtobrutinibe 25, 50, 100, 150, 200, 250 e 300 mg/dia. <u>Na fase II:</u> Pirtobrutinibe 200 mg/dia	Sem comparador	<u>Dados de eficácia disponíveis em 56 pacientes com LCM</u> TRG: 29/56= 52% (IC 95%: 38–65) TRC: 14/56= 25%

Análise crítica: Dos 29 pacientes com TRG, 5 (17,2%) descontinuaram o tratamento, sendo 4 devido a progressão da doença e 1 para fazer transplante alogênico. Seguimento e tempo de tratamento médio curto para a doença. Tiveram 5 emendas de protocolo, sendo que na 5ª, aceitou pacientes com apenas 1 linha anterior com BTKi. Os pacientes eram elegíveis independentemente do status mutacional de BTK C481. Pacientes com progressão da doença podiam continuar o tratamento se obtiverem benefício clínico contínuo, segundo a opinião do investigador.

DR: Duração da Resposta; EA: Eventos adversos; EC: Ensaio clínico; TRC = taxa de resposta completa; TRG: Taxa de Resposta Global; IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global; NA: Não Alcançada.

NCT03740529 → Fase I/II



CLL=chronic lymphocytic leukaemia. SLL=small lymphocytic lymphoma. MCL=mantle cell lymphoma. WM=Waldenström macroglobulinaemia. DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma. FL=follicular lymphoma. MZL=marginal zone lymphoma. B-PLL=B-cell prolymphocytic leukaemia.

Resultados do estudo Fase I/II

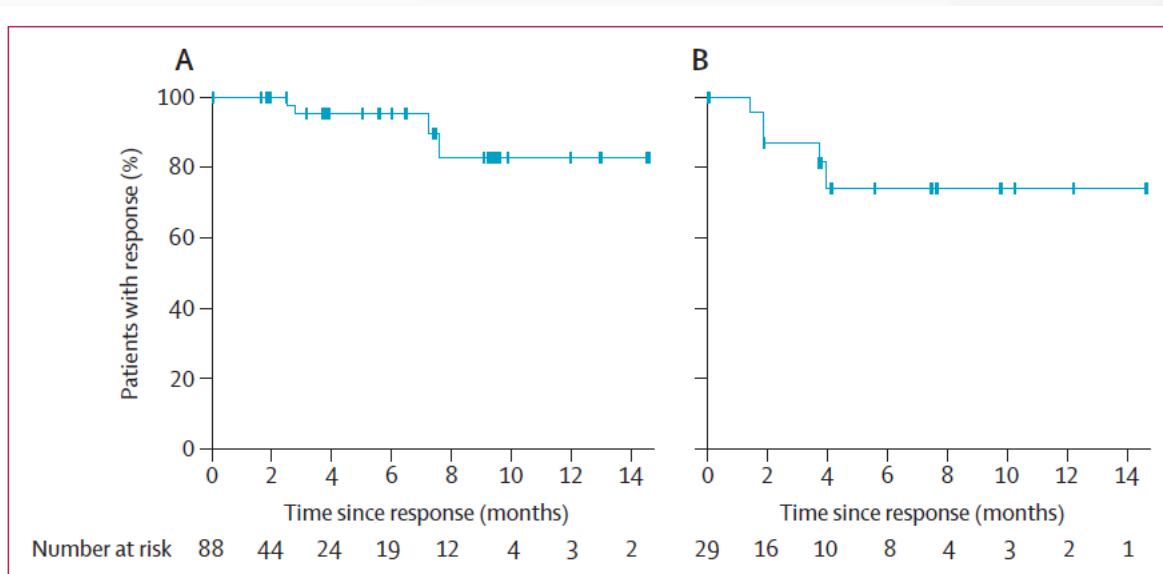
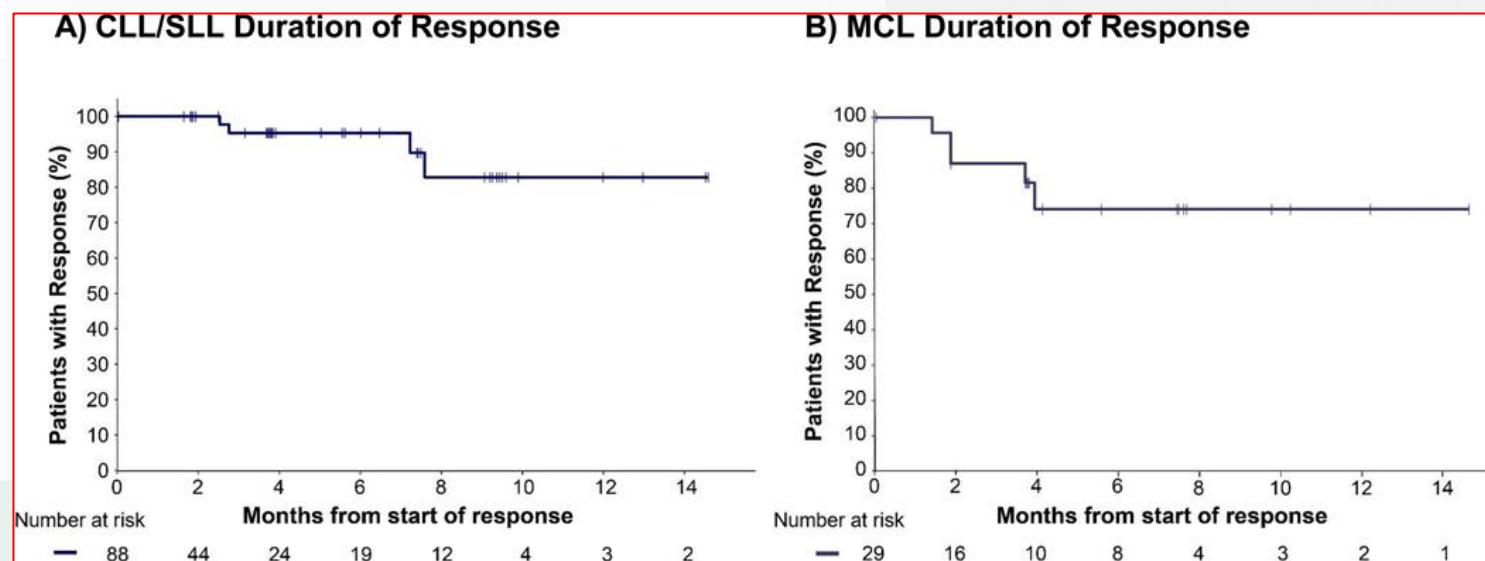


Figure 3: Kaplan-Meier plots of duration of response in patients with CLL or SLL (A) and MCL (B)
 CLL=chronic lymphocytic leukaemia. SLL=small lymphocytic lymphoma. MCL=mantle cell lymphoma.



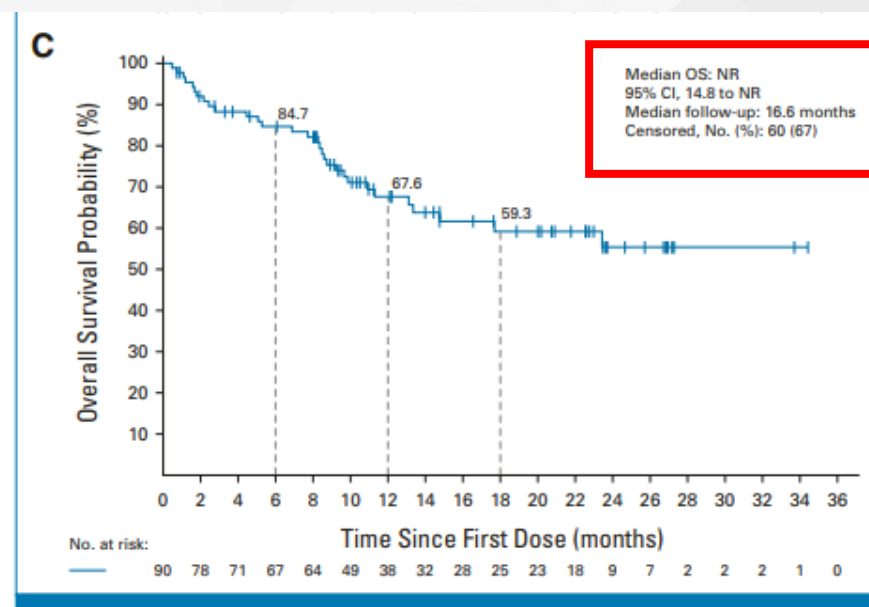
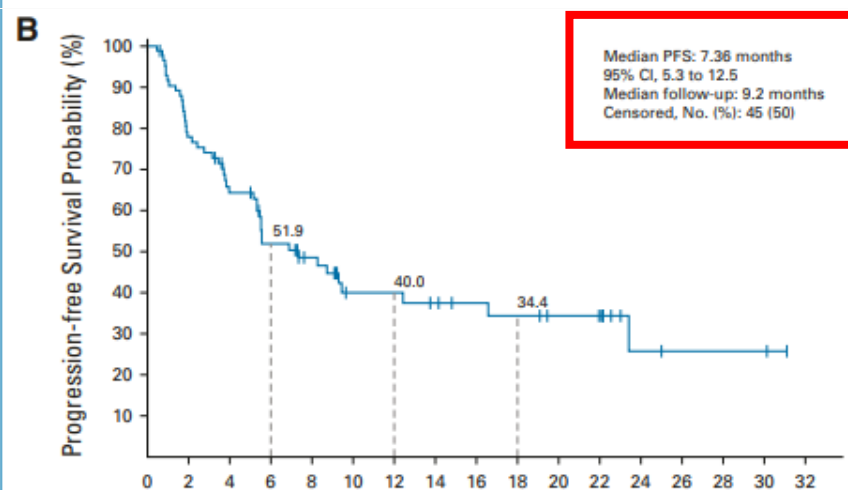
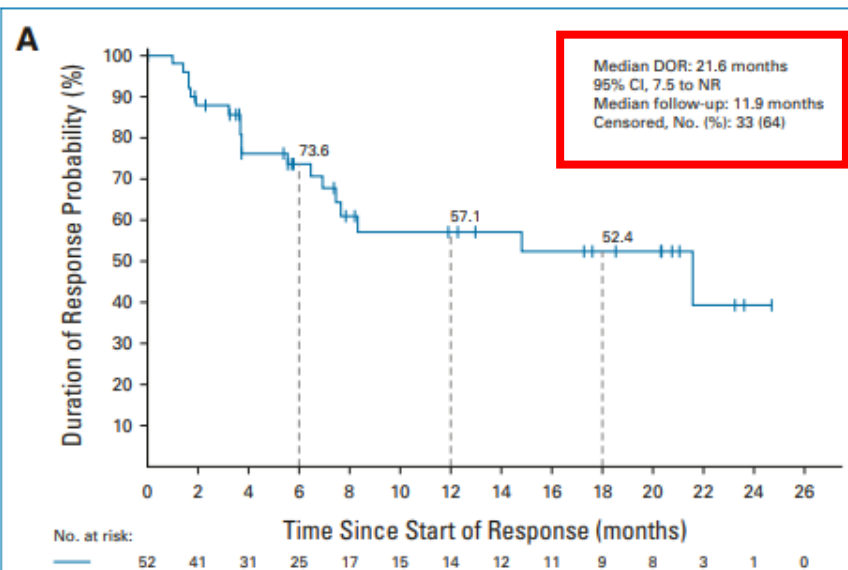
Estudo BRUIN - NCT03740529: Wang et al., 2023

Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	
Estudo fase I/II, <i>open-label</i> , sem comparador e multicêntrico (27 centros em 6 países)	90 pacientes com LCM pré-tratados com BTKi e 14 pacientes com LMC virgens de BTKi	<u>Na fase II:</u> Pirtobrutinibe 200 mg/dia	Sem comparador	Pré-tratados com BTKi (n=90)	Virgens de BTKi (n=14)
				SG: NA (14,8-NA)	SG: NA (NA-NA)
				SLP: 7,4 meses (5,3-12,5)	SLP: NA (NA-NA)
				TRG: 57,8% (IC95%: 46,9-68,1)	TRG: 85,7% (IC95%: 57,2-98,2)
				TRC: 20%	TRC: 35,7%
				DR: 21,6 meses (7,5-NA)	DR: NA (NA-NA)

Análise crítica: Seguimento e tempo de tratamento médio curto para a doença. Os pacientes eram elegíveis independentemente do status mutacional de BTK C481. Pacientes com progressão da doença podiam continuar o tratamento se obtiverem benefício clínico contínuo, segundo a opinião do investigador.

DR: Duração da Resposta; EA: Eventos adversos; EC: Ensaio clínico; TRC = taxa de resposta completa; TRG: Taxa de Resposta Global; IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global; NA: Não Alcançada.

Resultados do estudo Fase I/II





R1

11/12/2023

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

**PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO –
APROVAÇÃO**

Considerando os dados apresentados, a GESEF entende que os potenciais benefícios do uso do pirtobrutinibe no tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK, superam os eventuais riscos associados ao medicamento.

No entanto, a GESEF entende ser necessária a apresentação de dados e informações complementares após a concessão do registro do produto, para que seja confirmado o benefício clínico pelo efeito do tratamento sobre os desfechos de tempo até o evento, como SLP e SG; para comparar a eficácia e segurança do pirtobrutinibe com outro tratamento utilizado para LCM; e para que informações de segurança a longo prazo sejam apresentadas.



R1	11/12/2023
----	------------

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

**PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO –
APROVAÇÃO**

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM REV CT BL AL AL X 30 Ativo	1126002030018	Comprimido Revestido	27/11/2023	24 meses
2	50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30 Ativo	1126002030026	Comprimido Revestido	27/11/2023	24 meses
3	100 MG COM REV CT BL AL AL X 30 Ativo	1126002030034	Comprimido Revestido	27/11/2023	24 meses
4	100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30 Ativo	1126002030042	Comprimido Revestido	27/11/2023	24 meses
5	100 MG COM REV CT BL AL AL X 60 Ativo	1126002030050	Comprimido Revestido	27/11/2023	24 meses
6	100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 60 Ativo	1126002030069	Comprimido Revestido	27/11/2023	24 meses

Estudos em andamento

5 estudos de fase III
em andamento

☐ NCT05254743 **Active, not recruiting**

A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)

☐ NCT05023980 **Active, not recruiting**

A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab (BR) in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)

☐ NCT04965493 **Active, not recruiting**

A Trial of Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab (PVR) Versus Venetoclax and Rituximab (VR) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)

☐ NCT04666038 **Active, not recruiting** [WITH RESULTS](#)

Study of LOXO-305 (Pirtobrutinib) Versus Investigator's Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma...

☐ NCT04662255 **Active, not recruiting**

Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL)

Expanded Access ⓘ

✓ **Approved** for sale to the public.

See [expanded access record](#).

Study Start (Actual) ⓘ

2021-04-08

Primary Completion (Estimated) ⓘ

2025-12

Study Completion (Estimated) ⓘ

2026-07

Enrollment (Estimated) ⓘ

500

Study Type ⓘ

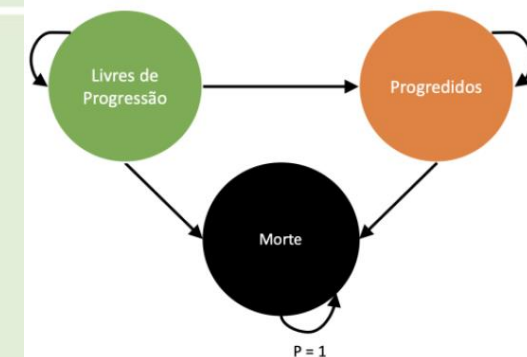
Interventional

Phase ⓘ

Phase 3

Unimed
Belo Horizonte

Avaliação Econômica



❌ 1. Ausência de Comparador Direto ou Indireto → Difícil afirmar se o medicamento é realmente superior aos tratamentos existentes.

❌ 2. Comparador foi um conjunto de tratamentos-padrão com múltiplas terapias agregadas, mesmo umas sendo mais eficazes que outras.

❌ 3. Sobrevida Global Não Alcançada → Alto risco de conclusões erradas sobre custo-efetividade.

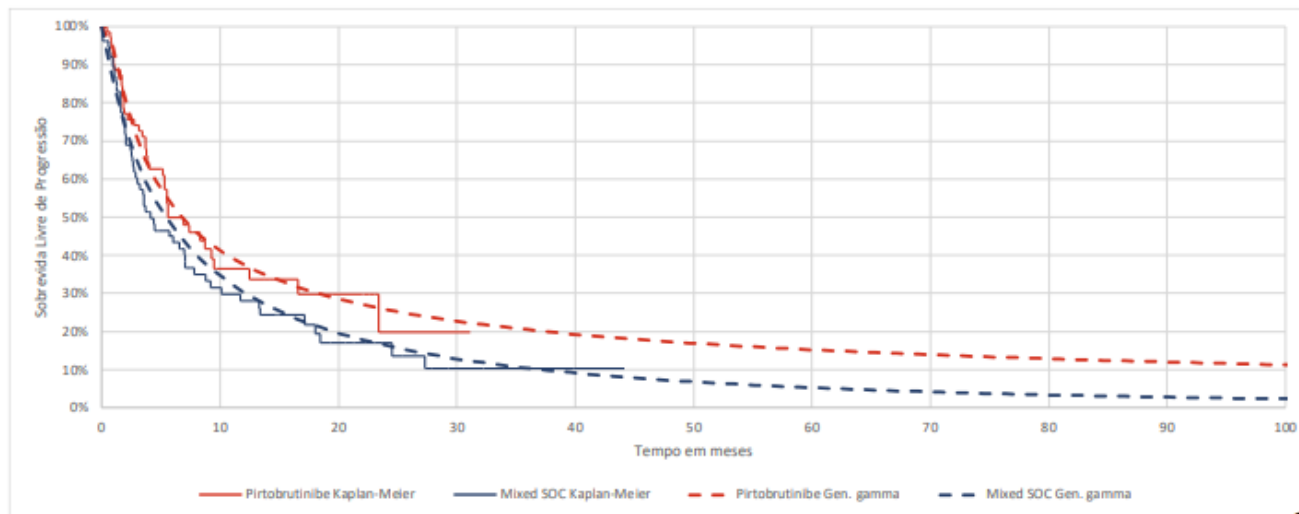
❌ 4. Uso de Dados de Utilidade Importados → pode não refletir a realidade dos pacientes

❌ 5. Acompanhamento Curto e Extrapolação Excessiva → assumir que os efeitos benéficos durarão indefinidamente é **altamente especulativo.**

❌ 6. Decisões Baseadas em Alta Incerteza → Sem dados confiáveis, **não é possível embasar decisões seguras sobre incorporação.**

Avaliação Econômica

SLP (gama generalizada)



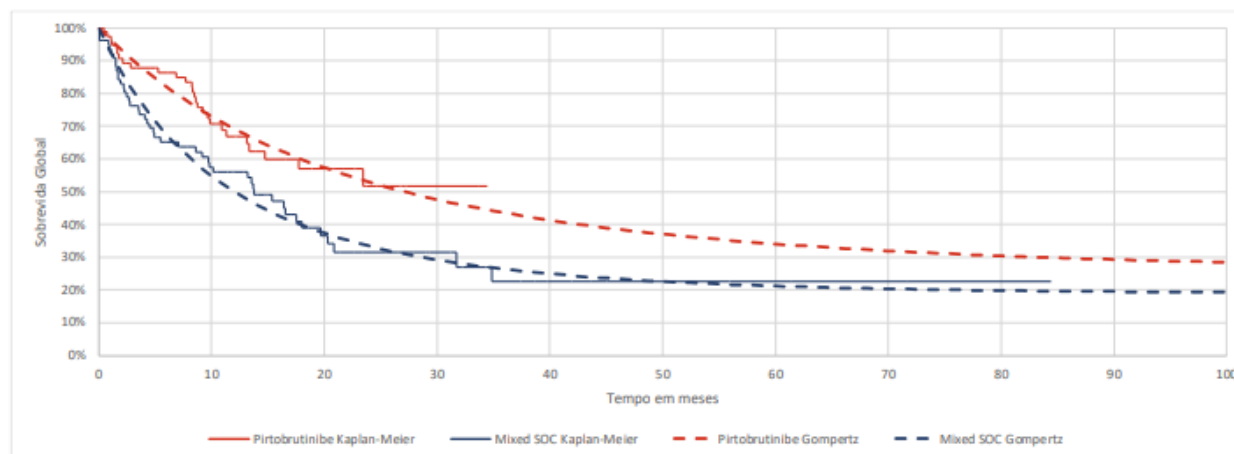
A extrapolação de **40 anos** para pacientes com idade média de **69,4 anos** e SG ainda não foi atingida.

Extrapolação excessiva de dados clínicos



Alto grau de incerteza

SG (Gompertz)



Nesses casos precisamos repensar a elaboração das ACU:

- Como **todas as premissas da avaliação econômica são altamente incertas**, os resultados obtidos podem ser usados para embasar uma decisão segura sobre a incorporação do medicamento?
- Neste contexto qualquer projeção de custo-efetividade se torna meramente **especulativa e não confiável**?
- A **incerteza é tão alta** que qualquer estimativa de custo-efetividade se torna um exercício matemático sem aplicação prática confiável?
- Avaliação econômica só deve ser feita **após obtenção de dados clínicos robustos**?
- Até lá, qualquer decisão de incorporação **deve ser adiada**?



Avaliação Econômica

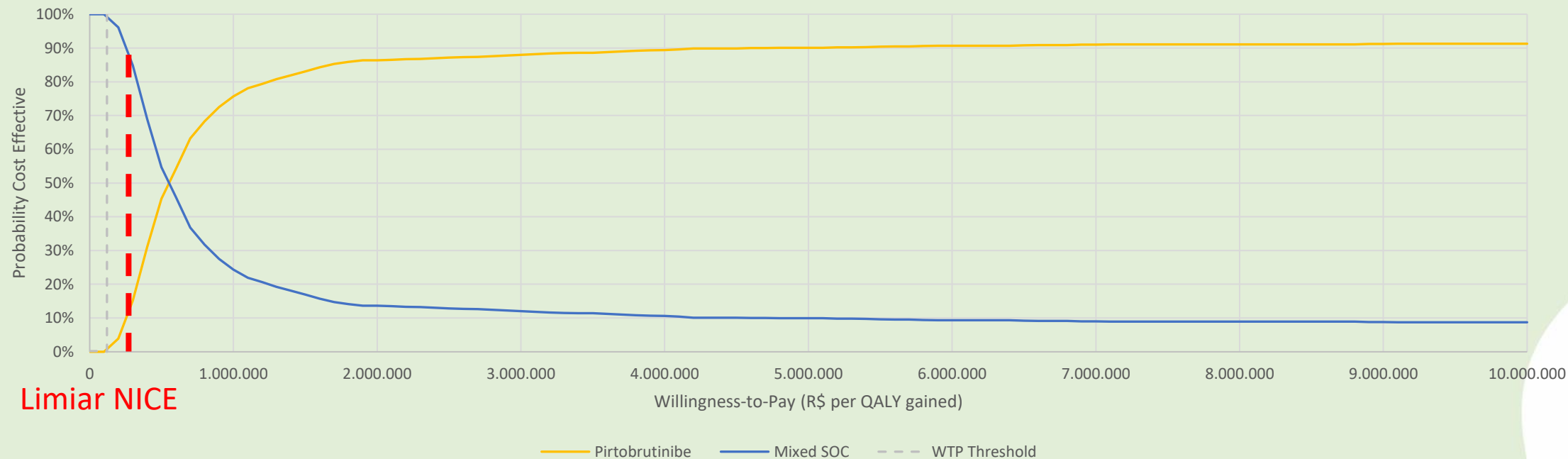
Mesmo com tantas incertezas no modelo → **A RCUI é quase 5 vezes mais alto que o limiar aceito pela CONITEC.**

Tratamento	Custo (R\$)	Efetividade	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	RCUI (R\$/QALY)
Pirtobrutinibe	R\$ 973.813,71	3,12	R\$ 615.905,78	1,10	R\$ 560.078,40
Conjunto de tratamentos-padrão	R\$ 357.907,93	2,02			

R\$, real brasileiro; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental;

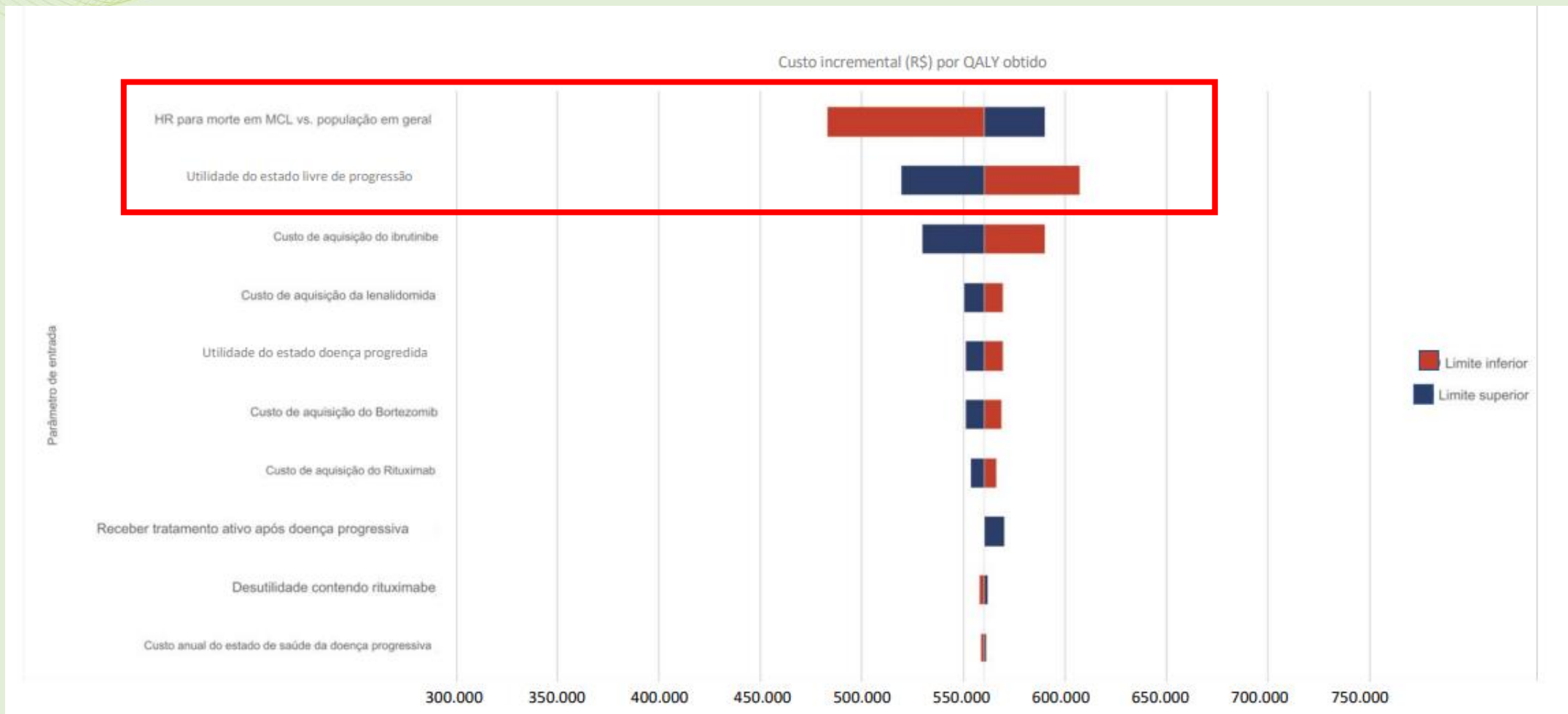
Avaliação Econômica

Limiar CONITEC



O NICE concede um aumento do limiar para £50.000/QALY para a geração de benefícios no fim da vida.
Conversão monetária dia 17/03/2025 → £50.000/QALY = R\$ 370,836

Avaliação Econômica



Quando o grau de incerteza é tão elevado, qualquer variação nos parâmetros pode mudar completamente as conclusões do estudo.

Impacto Orçamentário

Tabela 1: Resultado de procedimentos por ano para os códigos de CID C50.

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
População total da saúde suplementar projetada para cada ano ⁶	51.472.603	51.651.949	51.817.724	51.971.539	52.115.718
Incidência de Linfoma Não-Hodgkin no Brasil 5,57/100.000 habitantes ⁷	2.867	2.877	2.886	2.895	2.903
Proporção Linfoma de Células do Manto (4,4%) ⁸	126	127	127	127	128
Proporção LCM Recidivado / refratário (28,46%) ⁹	36	36	36	36	36

Demanda epidemiológica Subestimado?

População epidemiológica do Dossiê do acalabrutinibe.

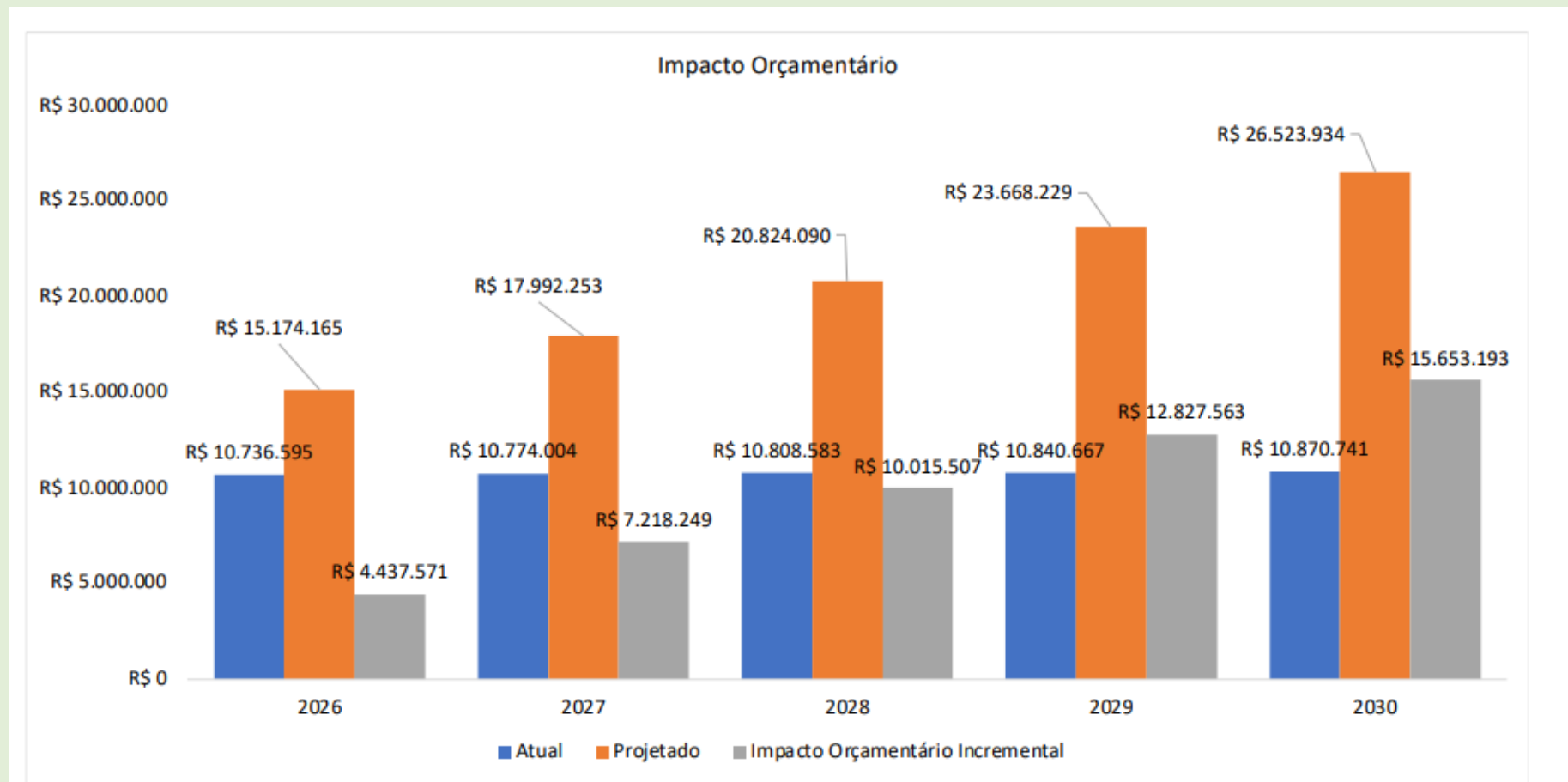
Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026	Referência
Crescimento populacional	1,07%	1,03%	0,98%	0,91%	0,87%	Projeção pop. - IBGE
População coberta pelo SSS	37.002.865	37.385.386	37.752.969	38.096.966	38.429.073	Calculado
Novos casos de linfoma do manto recidivado ou refratário	127	128	129	130	131	Calculado
Pacientes LCM recidivado ou refratário	78	79	79	80	81	Calculado
Pacientes que usariam um inibidor de BTK (considerando o market share vs imunoquímio)	55	55	55	56	57	Calculado

Impacto Orçamentário

Cenário de referência (atual)	Ano 1: 2026	Ano 2: 2027	Ano 3: 2028	Ano 4: 2029	Ano 5: 2030
Pirtobrutinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Conjunto de terapias-padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo (incorporação pirtobrutinibe)	Ano 1: 2026	Ano 2: 2027	Ano 3: 2028	Ano 4: 2029	Ano 5: 2030
Pirtobrutinibe	20%	30%	40%	50%	60%
Conjunto de terapias-padrão	80%	70%	60%	50%	40%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

***Market share
Subestimado?***

Impacto Orçamentário



Total acumulado em 5 anos → R\$ 50.152.081,95

AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Pirtobrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma after 1 or more BTK inhibitors [ID6269]

In development [GID-TA11298] Expected publication date: TBC

Project information

Project documents

Status	In progress
Technology type	Medicine
Decision	Selected
Reason for decision	Anticipate the topic will be of importance to patients, carers, professionals, commissioners and the health of the public to ensure clinical benefit is realised, inequalities in use addressed, and help them make the best use of NHS resources
Process	STA Standard
ID number	6269

Provisional Schedule

Consultation on suggested remit, draft scope and provisional stakeholder list of	21 February 2025 - 07 March 2025
--	----------------------------------

Search



Search

Looking for a [report?](#)

Filters

No filters applied.

Show per page

10



Sort by

Last updated



No results found



2 résultats

pirtobrutinib ✕

Ajouter un mot clé

OK

THÈME ▾

TYPE DE PUBLICATION ▾

DATE ▾

Plus de filtres

ENREGISTRER VOTRE RECHERCHE

EXPORTER LES RÉSULTATS

Médicaments, dispositifs et actes médicaux - 2 résultats

BRUKINSA (zanubrutinib)

MÉDICAMENT - Mis en ligne le 26/7/2024



Ajouter à
ma sélection

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19))

MÉDICAMENT - Mis en ligne le 9/1/2025



Ajouter à
ma sélection



NÃO SE TRATA DE UMA POPULAÇÃO
DESASSISTIDA, TEMOS OUTROS 3 INIBIDORES
DE BTK COM DUT.



A EVIDÊNCIA É PROVENIENTE DE
UMA ANÁLISE DE SUBGRUPO DE
UM ÚNICO ESTUDO FASE I/II,
NÃO TEM COMPARAÇÃO DIRETA
OU INDIRETA.



AS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS AINDA
NÃO AVALIARAM O PIRTOBRUTINIBE.



MESMO COM UM ACU TÃO INCERTA AINDA
NÃO SE MOSTROU CUSTO-EFETIVO



MESMO COM MUITAS INCERTEZAS, O IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO FOI MUITO ALTO PARA ATENDER
POUCOS PACIENTES

Recomendação

Desfavorável à inclusão do Pirtobrutinibe, não se trata de uma demanda não atendida, medicamento com registro com termo de compromisso com a ANVISA, estudo sem comparador, não apresentou resultados de sobrevida global e ainda não foi avaliado pelas principais agência internacionais, além de não ter se mostrado custo-efetivo mesmo com tantas imputações de incertezas.

The background features a complex geometric design with overlapping triangles and polygons in various shades of green, from light mint to dark forest green. A faint network diagram with thin lines and circular nodes is visible in the upper right and lower right areas.

Unimed
Belo Horizonte

UAT 157

PIRTOBRUTINIBE PARA O TRATAMENTO DO LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

38ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/03/2025

- **Protocolo:** 2024.2.000247
- **Proponente:** ELI LILLY DO BRASIL LTDA
- **Nº UAT:** 157
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Pirtobrutinibe, um inibidor não covalente da tirosina quinase de Bruton (iBTK)
- **Indicação de uso:** em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de tirosina quinase de Bruton (iBTK).
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Esquemas quimioimunoterápicos contemplados no âmbito da saúde suplementar.

O pirtobrutinibe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de adultos com linfoma de células do manto previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia (sendo uma delas um inibidor da tirosina quinase de Bruton), em comparação com as quimioterapias disponíveis na saúde suplementar?

P (população)	Pacientes adultos com linfoma de células do manto previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia, sendo uma delas um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK)
I (intervenção)	Pirtobrutinibe
C (comparadores)	Esquemas quimioterápicos disponíveis no âmbito da saúde suplementar
O (desfecho)	Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão; Eventos adversos graves Secundários: Quaisquer eventos adversos; Qualidade de vida; Taxa de resposta completa; Taxa de resposta tumoral completa
T (tipos de estudos)	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)

- ❑ Para avaliação da eficácia e segurança do Pirtobrutinibe, conforme o Relatório de Análise Crítica – RAC foram selecionados **19 referências do estudo BRUIN (NCT03740529) e 1 referência do estudo de Song, 2023 (NCT04849416), totalizando 20 referências de 2 estudos.**
- ❑ Ambos os estudos têm como objeto avaliar a eficácia e segurança do pirtobrutinibe em pacientes com neoplasias malignas de células B recidivantes ou refratárias, entre elas, o linfoma de células do manto (LCM).
- ❑ O BRUIN é estudo clínico de fase 1/2 *open label*, não randomizado, de braço único (ou seja, sem comparador).

- ❑ Como já dito, no RAC, optou-se pela inclusão de todas as referências recuperadas sobre o ensaio de fase 1/2 BRUIN, sendo extraídos os resultados relacionados aos desfechos primários e secundários, **conforme os períodos de seguimento (6, 12 e 24 meses)**. Destaca-se que, conforme o seguimento aumentava, o tamanho amostral também aumentava: n=61 pacientes aos 6 meses, n= 90 pacientes aos 12 meses e n= 152 pacientes aos 24 meses.
- ❑ O estudo de Song é um ensaio clínico de fase 2, *open label*, de braço único, realizado na China. Quanto à referência relacionada ao estudo de Song incluída no RAC, trata-se de um resumo, pois o **estudo completo ainda não está disponível**.
- ❑ Ambos os estudos, BRUIN e Song, tinham como desfecho primário a taxa de resposta objetiva (TRO, percentual de pacientes que alcançam resposta total ou parcial).
- ❑ No presente, não existem estudos experimentais comparativos entre o pirtobrutinibe e outras terapias.

Estudo (NCT)	BRUIN ⁵ [NCT03740529]
Publicação (Autor, ano)	Mato 2021 ^{5,d} (população geral, 6 meses) Wang 2023 ^{5,q} (população específica, 12 meses) Cohen 2024 ^{5,s} (população específica, 24 meses)
País, cenário	37 locais em oito países Contexto: hospitais comunitários, centros médicos acadêmicos
Desenho	Estudo clínico de fase 1/ 2 <i>open label</i> , não randomizado, braço único
População (n)	<p><u>Mato 2021</u>^{5,d}: Pacientes com tumores malignos de células B e que receberam pelo menos duas linhas de terapia prévia (n = 323 pacientes, 203 pacientes no estudo de fase I e 120 pacientes no estudo de fase 2)</p> <p>Pacientes com linfoma de células do manto: n=61 (segurança), n=56 (eficácia)</p> <p>Idade: mediana 69 anos (IQR: 63 – 75) Nº linhas de terapia prévias: 3 (IQR: 2 – 4)</p> <p><u>Wang 2023</u>^{5,q}: Pacientes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, além de outros tumores malignos de células B, incluindo aqueles previamente tratados com iBTK (n = 164 pacientes, incluindo 90 pacientes tratados previamente com iBTK, 14 pacientes naive a iBTK e 60 pacientes não incluídos nas análises de eficácia por não serem elegíveis para a coorte de eficácia primária ou terem um seguimento insuficiente)</p> <p>N=90 (eficácia) N= 164 (segurança)</p> <p>Idade: mediana 70 anos (IQR: 46 – 87) Nº linhas de terapia prévias: 3 (IQR: 1 – 8)</p>

Estudo (NCT)	BRUIN ⁵ [NCT03740529]
População (n)	<u>Cohen, 2024^{5,s}</u> : Pacientes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, que foram previamente tratados com iBTK (n=152) Idade: mediana 70 anos (IQR: 46 – 88) Nº linhas de terapia prévias: 3 (IQR: 1 – 9)
Intervenção	Fase 1: Pirtobrutinibe em escalonamento de doses de 25 a 300mg 1x/dia Fase 2 (expansão): Pirtobrutinibe em dose recomendada de 200mg 1x/dia Via oral, 1x/dia em ciclos de 28 dias
Comparador	Nenhum
Desfechos e time point de avaliação	Primário: taxa de resposta objetiva (ORR) Secundárias: melhor resposta global (BOR), duração da resposta (DOR), sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida global (OS) e segurança <u>Duração média de terapia 5,2 meses (variação de 0,2 – 33,7)</u> <u>Seguimento:</u> Mato 2021 ^{5,d} : 6 meses Wang 2023 ^{5,q} : 12 meses Cohen 2024 ^{5,s} : 24 meses
Principais critérios de inclusão e exclusão	Inclusão: pacientes previamente tratados para o linfoma linfocítico crônico/linfoma linfocítico pequeno (CLL/SLL), linfoma de células do manto recidivante/refratário (MCL) e outros linfomas não-Hodgkin de células B (NHL). Todos continuaram tratamento até progressão da doença, eventos adversos inaceitáveis ou outras razões para descontinuação.
Financiamento	Loxo Oncology, uma filial da Eli Lilly and Company

Estudo (NCT)	Song, 2023 ⁶ [NCT04849416]
Publicação (Autor, ano)	Song, 2023 ⁶
País, cenário	China
Desenho	Ensaio clínico de fase 2, <i>open label</i> , braço único
População (n)	<p>Pacientes com neoplasias malignas de células B recidivantes ou refratárias foram inscritos e atribuídos a uma de três coortes com base na histologia do tumor e no histórico de tratamento anterior.</p> <p>(n = 39 pacientes incluídos, sendo n=35 na análise de eficácia [todos os pacientes com LCM tratados com iBTK prévio], n = 28 na análise primária [pacientes com LCM não blastóide confirmado, que receberam um iBTK anterior, com lesão mensurável na linha de base], e n=87 na análise de segurança, que incluiu todos os pacientes com tumores de células B</p> <p>Idade: Não relatado</p> <p>Nº linhas de terapia prévias: 3 (IQR: 1 – 8)</p>
Intervenção	Pirtobrutinibe em dose diária de 200 mg
Comparador	Nenhum
Desfechos e time point de avaliação	<p>Primário: taxa de resposta objetiva (ORR)</p> <p>Secundários: duração da resposta (DOR) sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida global (OS) e perfil de segurança</p> <p><u>Duração média de terapia 4,2 meses</u></p> <p><u>Seguimento:</u></p> <p>Não reportado</p>
Principais critérios de inclusão e exclusão	Todos continuaram tratamento até progressão da doença, eventos adversos inaceitáveis ou outras razões para descontinuação.
Financiamento	Eli Lilly and Company

- ❑ Para avaliar a qualidade metodológica foi utilizada a ferramenta RoB 1. Cabe observar que, no presente, não existem ferramentas desenvolvidas para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos braço único. Deste modo, a ferramenta Risk of Bias (RoB) 1.0 foi adaptada, considerando alto risco de viés para os domínios de seleção dos participantes.
- ❑ **De modo geral, ambos os estudos têm alto risco de viés , visto que são estudos não randomizados de braço único.**
- ❑ Em síntese, o estudo BRUIN possui alto risco de viés nos domínios geração de sequência aleatória, sigilo de alocação, mascaramento de participantes e equipe, e dados incompletos dos desfechos.
- ❑ Quanto ao estudo de Song, também possui alto risco de viés nos domínios geração de sequência aleatória, sigilo de alocação, mascaramento de participantes e equipe, e risco de viés incerto por falta de informação em vários outros domínios.

Song 2023	BRUIN	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): EA graves	+	+
		Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer EA	+	+
		Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida		
		Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	+	+
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	+	+
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	+	?
		Blinding of outcome assessment (detection bias): EA graves	+	?
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer EA	+	?
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida		?
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	+	+
		Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	+	?
		Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	+	?
		Incomplete outcome data (attrition bias): EA graves	+	?
		Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer EA	+	?
		Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida		?
		Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	+	?
		Selective reporting (reporting bias)	+	?
		Other bias	+	?

❑ **Taxa de resposta objetiva (TRO), o desfecho primário dos estudos, a certeza da evidência é muito baixa:**

BRUIN	Song
6 meses: TRO = 52% (IC 95%: 38 – 66), 52 pacientes contribuíram para esse desfecho.	Conjunto de análise primária – PAS*: n = 28 TRO = 71,4% (IC 95%: 51,3 – 86,8)
12 meses: TRO = 57,8% (IC 95%: 46,9 – 68,1), 90 pacientes contribuíram para esse desfecho.	Conjunto de análise de eficácia – EAS*: n = 35 TRO = 62,9% (IC 95%: 44,9 – 78,5)
24 meses: TRO = 49,3% (IC 95%: 41,1 – 57,6), 152 pacientes contribuíram para esse desfecho.	<p>*PAS = ‘primary analysis set’, em tradução livre, ‘conjunto de análise primária’. O estudo define como: “pacientes com LMC não blastóide confirmado por avaliação centralizada (comitê central), que receberam um cBTKi anterior e com lesão(ões) mensurável(eis) na linha de base”. De acordo com informação publicada no Clinicaltrials, o estudo definiu seu desfecho primário com base nessa população.</p> <p>*EAS = ‘efficacy analysis set’, em tradução livre, ‘conjunto de análise de eficácia’. O estudo define como: “estudo ampliado para incluir todos os pacientes com LCM tratados com um cBTKi anterior.”</p>

❑ Sobrevida global (SG), a certeza da evidência é muito baixa :

BRUIN	Song
<p>6 meses: não relatado</p> <p>12 meses, N= 90: a mediana de SG em meses, valor não alcançado (IC 95%: 14,8 - não alcançado), média de follow-up 16,6 meses, 60% pacientes censurados</p> <p>24 meses: a mediana de SG em meses foi de 23,5 (IC 95%: 17,1 - não alcançado)</p>	<p>PAS: n = 28</p> <p>SG em meses foi de 15,47 (IC 95%: 8,67 - não alcançado)</p> <p>EAS: n = 35</p> <p>Não relatado</p>

❑ Sobrevida livre de progressão (SPF), a certeza da evidência é muito baixa :

BRUIN	Song
<p>6 meses: não relatado</p> <p>12 meses: a mediana de_SLP em meses foi de 7,4 (IC 95%: 5,3 – 12,5), média de follow-up 9,2 meses, 45% dos pacientes censurados</p> <p>24 meses: a mediana de SLP em meses foi de 5,6 (IC 95%: 5,3 – 9,2).</p>	<p>PAS: n = 28</p> <p>SLP em meses foi de 9,43 (IC 95%: 5,32 - não alcançado)</p> <p>EAS: n = 35</p> <p>Não relatado</p>

❑ Eventos adversos graves, a certeza da evidência é muito baixa

BRUIN	Song
<p>Nos períodos de seguimento de 6, 12 e 24 meses, o estudo não relatou a proporção de pacientes com pelo menos 1 evento adverso grave - EAG.</p> <p>O EAG mais frequentemente observado foi a neutropenia, estimada em 13,3% (seguimento de 24 meses). Esse estudo também relatou infecção, estimada em 17,1% (seguimento de 12 meses)</p>	<p>Evento adverso grave - EAG = 37,93% (33 pacientes do total de 87 da população de segurança)</p> <p>O evento adverso grave mais comum foi neutropenia (25,3%). Dois (2) pacientes (2,3%) apresentaram eventos adversos fatais relacionados ao tratamento (uma infecção e um paciente com síndrome de lise tumoral, necrose tumoral e hemorragia).</p>

❑ Quaisquer eventos adversos, a certeza da evidência é muito baixa

BRUIN	Song
<p>Nos períodos de seguimento de 6, 12 e 24 meses, o estudo não relatou a proporção de pacientes com pelo menos 1 evento adverso – EA.</p> <p>Quanto a quaisquer eventos adversos, o estudo BRUIN reportou mais comumente fadiga (31,9%), diarreia (22,3%) e dispneia (17,5%).</p>	<p>Quaisquer eventos adversos - EA = 93,10% (81 pacientes do total de 87 da população de segurança)</p> <p>Os eventos adversos mais frequentes foram diminuição da contagem de neutrófilos (40,2%), anemia (31%) e aumento da bilirrubina (23%).</p>

❑ Qualidade de vida, a certeza da evidência é muito baixa :

BRUIN	Song
<p>Não relatado</p>	<p>Alteração a partir da linha de base de EORTC QLQ-C30, de 0 a 100:</p> <p>PAS = 27</p> <p>A mudança média a partir da linha de base global de saúde foi de 2,5 (desvio padrão: 4,78)</p> <p>EAS: n = 35</p> <p>Não relatado</p>

Pirtobrutinibe para pacientes adultos com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, com pelo menos 2 linhas de terapia sistêmicas, sendo uma delas um inibidor de tirosina quinase de Bruton

População: pacientes adultos com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, com pelo menos 2 linhas de terapia sistêmicas, sendo uma delas um inibidor de tirosina quinase de Bruton

Contexto: hospitalar

Intervenção: pirtobrutinibe

Comparação: quimioterapias disponíveis na saúde suplementar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%) Com pirtobrutinibe	Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Sobrevida global	BRUIN: 12 meses: SG = valor não alcançado (IC 95%: 14,8 - não alcançado) 24 meses: SG = 23,5 meses (IC 95%: 17,1 - não alcançado) Song 2023: SG = 15,47 meses (IC 95%: 8,67 - não alcançado)	-	191 (2 ensaios clínicos não randomizados de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Sobrevida livre de progressão	BRUIN: 12 meses: SLP = 7,4 meses (IC 95%: 5,3 - 12,5) 24 meses: SLP = 5,6 meses (IC 95%: 5,3 - 9,2) Song 2023: SLP = 9,43 meses (IC 95%: 5,32 - não alcançado)	-	191 (2 ensaios clínicos não randomizados de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Qualidade de vida	EORTC QLQ-C30 (0-100), mudança a partir da linha de base = 2,5 (desvio padrão: 4,78)	-	39 (1 ensaio não randomizado de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-

Legenda: IC = intervalo de confiança; EAG = eventos adversos graves; QEA = quaisquer eventos adversos; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

Explicações

a. Ensaio clínico não randomizado (braço único experimental): redução de três níveis.

Pirtobrutinibe para pacientes adultos com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, com pelo menos 2 linhas de terapia sistêmicas, sendo uma delas um inibidor de tirosina quinase de Bruton

População: pacientes adultos com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, com pelo menos 2 linhas de terapia sistêmicas, sendo uma delas um inibidor de tirosina quinase de Bruton

Contexto: hospitalar

Intervenção: pirtobrutinibe

Comparação: quimioterapias disponíveis na saúde suplementar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%) Com pirtobrutinibe	Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Taxa de resposta completa	BRUIN: 12 meses: TRO = 57,8% (IC 95%: 46,9 – 68,1) 24 meses: TRO = 49,3% (IC 95%: 41,1 – 57,6) Song 2023: TRO = 71,4% (IC 95%: 51,3 – 86,8)	-	191 (2 ensaios clínicos não randomizados de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Eventos adversos graves	BRUIN: 12 meses: EAG geral mais comum infecção (17,1%), EAG relacionado com o pirtobrutinibe mais comum neutropenia (8,5%), 24 meses: EAG mais frequente neutropenia/ contagem de neutrófilos diminuída (13,3%) Song, 2023: EAG mais frequente contagem de neutrófilos diminuída (25,3%), 2 pacientes (2,3%) sofreram EAs fatais relacionados com o tratamento	-	191 (2 ensaios clínicos não randomizados de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-
Quaisquer eventos adversos	BRUIN: 12 meses: QEA fadiga (29,9%), diarreia (21,3%) e dispneia (16,5%) 24 meses: QEA fadiga (31,9%), diarreia (22,3%) e dispneia (17,5%) Song, 2023: QEA diminuição da contagem de neutrófilos (40,2%), anemia (31%) e aumento da bilirrubina (23,0%)	-	191 (2 ensaios clínicos não randomizados de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a	-

Legenda: IC = intervalo de confiança; EAG = eventos adversos graves; QEA = quaisquer eventos adversos; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

Explicações

a. Ensaio clínico não randomizado (braço único experimental): redução de três níveis.

- ❑ Até a presente data, a tecnologia não foi avaliada pela Conitec, CDA (CADTH, Canadá), SMC (Escócia), PBAC (Austrália) e HAS (França).
- ❑ Quanto ao NICE, a avaliação do pirtobrutinibe para o tratamento do LCM recidivante ou refratário, no presente, está suspensa (suspensão em 29/03/2024). Em <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10858> (visita em 07/03/2025) é declarado que a empresa informou ao NICE que não submeterá evidências para a avaliação e que a agência está, então, considerando os próximos passos.

Resultados do estudo de custo-utilidade apresentado pelo PROPONENTE:

Comparadores	Resultados (RCUI)
<p>Conjunto de tratamentos padrão (CTP):</p> <p>rituximabe, bendamustina, ibrutinibe, lenalidomida, ciclofosfamida, bortezomibe, vincristina, doxorubicina, e citarabina.</p>	R\$ 560.078/AVAQ

Com isso, o proponente considerou que com a incorporação do Pirtobrutinibe haveria:

- **maior efetividade com maior custo** em comparação com o conjunto de tratamentos padrão.

RESSALVAS:

- Fragilidades metodológicas, como dependência exclusiva do estudo de braço único sem comparação direta com os tratamentos-padrão.
- A lenalidomida não está listada no Rol para o tratamento do LCM e as evidências sugerem que o ibrutinibe não seja considerado, com isso, ambos não deveriam constar como comparadores.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
Comparadores:	Conjunto de tratamentos padrão (CTP): rituximabe, bendamustina, ciclofosfamida, bortezomibe, vincristina, doxorubicina, e citarabina.
População-alvo:	Média anual de 36 pacientes
Difusão:	Progressiva de 70% a 90% no 5º ano Média anual de 29 pacientes tratados com a tecnologia
Impacto orçamentário incremental:	R\$ 51,9 milhões em 5 anos R\$ 10,4 milhões média anual

Considerações sobre a AIO:

- Na proposta, a base de dados utilizada para definir os tratamentos comparadores (*ConcertAI Oncology Dataset*) não é de acesso público, o que limita a transparência e reprodutibilidade dos resultados.
- No momento, a lenalidomida não está listada no Rol para o tratamento do LCM e o ibrutinibe, devido a resistência cruzada entre iBTKs covalentes, evidências sugerem não ser indicado o uso de iBTKs covalentes de forma sequencial no contexto de resistência/refratariedade a um deles, por isso, ibrutinibe e a lenalidomida foram considerados como comparadores na AIO calculada pelo proponente e desconsiderados na comparação no recálculo do parecerista.
- O proponente considerou uma difusão progressiva de 20% a 60% em 5 anos, enquanto o parecerista considerou uma difusão mais agressiva, de 70% a 90%, considerando a ausência de opções terapêuticas específicas para terceira linha de tratamento para pacientes com LCM R/R 2x icBTK-prévio.
- Na proposta, não há discussão sobre a durabilidade da resposta ao tratamento ou possíveis diferenças na sobrevida livre de progressão entre as opções terapêuticas.

- ❑ **As evidências clínicas são oriundas de dois estudos clínicos (BRUIN e Song) não randomizados de braço único. Em função do delineamento dos estudos, o risco de viés foi avaliado como alto e a certeza da evidência foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. Nesse sentido, considerando as relevantes limitações metodológicas dos estudos, no presente, as estimativas de efeito são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente.**
- ❑ **Em relação aos resultados dos estudos clínicos, em síntese:**
 - Taxa de resposta completa: estimada em 49,3% (BRUIN, seguimento de 24 meses) e em 71,4% (Song);
 - Sobrevida global: estimativas de 15,47 meses (Song) e 23,5 meses (BRUIN, seguimento de 24 meses);
 - Sobrevida livre de progressão: estimativas de 5,6 meses (BRUIN, seguimento de 24 meses) e de 9,43 meses (Song);

- ❑ Em relação aos resultados dos estudos clínicos, em síntese (continuação):
 - Eventos adversos graves ocorreram em 37,93% dos participantes de um estudo (Song). Quaisquer eventos adversos ocorreram em 93,10% dos participantes em um estudo (Song); e
 - Um estudo (Song) relatou a qualidade de vida, medida pelo questionário EORTC QLQ-C30 v3.0 (escala 0 – 100). A mudança média a partir da linha de base global de saúde foi de 2,5 (desvio padrão: 4,78).
- ❑ Em relação à análise econômica apresentada pelo proponente, a incorporação da tecnologia traria maior efetividade com maior custo de R\$ 560.078/AVAQ;
- ❑ Em relação ao impacto orçamentário, a partir da inclusão da tecnologia, estimou-se um acréscimo de custos de R\$ 10,4 milhões de média a cada ano.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

38ª Reunião Técnica da COSAÚDE**25/03/2025**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI NATS FMRP USP
8	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	C6FEN
12	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
13	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS

16	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI
17	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
19	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
20	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
21	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NÚCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
22	FABIANA SANTIAGO	ELI LILLY
23	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
24	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
25	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
26	GUSTAVO FAIBISCHEW PRADO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
27	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
28	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JOÃO HENRIQUE VOGADO ABRAHÃO	CONASS - CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE
31	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
32	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
33	MARIA CECÍLIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG ASSOCIAÇÃO FAMILIARES, AMIGOS E PESSOAS COM DOENÇAS GRAVES, RARAS E DEFICIÊNCIAS
34	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH

36	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PEDRO MAZILIO CORTEZ TOLEDO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
39	ROGÉRIO HOEFER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
40	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
41	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
42	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES
43	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
44	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
45	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
46	TIAGO ELIAS HEINEN	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
47	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
48	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).