Dados da UAT

Nº da UAT: 157

Tecnologia em saúde: Pirtobrutinibe

Indicação de uso: 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

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

O LCM é uma forma rara e agressiva de linfoma não-Hodgkin (LNH) que se origina a partir de células B maduras, predominantemente na região dos linfonodos, embora possa também afetar outros tecidos linfoides extranodais. Representando aproximadamente de 3% a 7% de todos os LNH, o LCM é considerado incurável, caracterizando-se por sua rápida progressão e tendência à recidiva após o tratamento. Embora seja mais prevalente em indivíduos do sexo masculino e acima dos 60 anos, pode ocorrer em adultos de ambos os sexos e de qualquer faixa etária.

A confirmação diagnóstica é geralmente obtida por meio de uma biópsia de tecido linfático, frequentemente realizada em um linfonodo aumentado, que é examinado por um patologista para identificar as características morfológicas e imunofenotípicas típicas do LCM.(6) Ademais, testes de citogenética e biologia molecular, como a presença de translocação t(11;14)(q13;q32), mutação em SOX-11 e a análise do rearranjo do gene da cadeia pesada da imunoglobulina (IGH), podem ser realizados para auxiliar no diagnóstico preciso e na determinação do perfil genético do tumor.

O tratamento medicamentoso do LCM consiste em administração de medicamentos que visam a interrupção de proliferação do tumor. Embora uma pequena proporção de pacientes com LCM apresente uma forma indolente ou latente da doença no momento do diagnóstico e possa, portanto, adiar o tratamento, a maioria dos pacientes com LCM (70,0-80,0%) apresenta doença sintomática que requer tratamento imediato. A quimioimunoterapia é frequentemente o pilar inicial do tratamento, podendo ser administrada em diferentes regimes. Em alguns pacientes mais jovens e aptos para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), a terapia de indução seguida de TCTH autólogo ou alogênico pode ser considerada para alcançar respostas mais duradouras. Há um papel evidente da manutenção com rituximabe pós regimes específicos de quimioterapia e de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, com ganho de sobrevida livre de progressão.

Quando existe falha do tratamento de primeira linha com quimioterapias, a terapia alvo de segunda linha são inibidores de BTK, como ibrutinibe, acalabrutinibe ou zanubrutinibe, que tem mostrado eficácia significativa no tratamento do LCM, tanto para casos redicivantes ou refratários. Apesar dos tratamentos disponíveis, uma parcela significativa de pacientes permanece sem resposta clínica da doença, caracterizando os pacientes refratários. Uma vez que a doença não tem cura, todos os pacientes apresentarão recidivas em algum momento caso não forem a óbito por algum outro motivo. Entretanto, quanto mais falhas apresentam aos tratamentos iniciais, mais grave e rápida é a progressão da doença.

Apesar da resposta positiva observada em muitos pacientes submetidos à terapia inicial, a manutenção das remissões demonstra uma durabilidade insatisfatória. Nos últimos 20 anos, houve avanços significativos com a introdução de novas terapias, especialmente os iBTK covalentes a partir da segunda linha de tratamento, como ibrutinibe, acalabrutinibe e zanubrutinibe, que são amplamente utilizados na prática clínica na doença recidivante ou refratária. No entanto, em algum momento os pacientes acabam apresentando uma inevitável resistência às terapias alvo e quimioimunoterapias e, quando ocorre a recidiva após o tratamento com iBTKs covalentes, a doença tende se tornar mais agressiva.

Atualmente, Pirtobrutinibe e a terapia com células CAR-T brexucabtagene autoleucel são as únicas terapias aprovadas pela ANVISA para o tratamento de pacientes com LCM recidivante/refratário após o uso de inibidores BTKs covalentes.

Tecnologia em saúde:

O pirtobrutinibe atua na via do receptor de célula B como um inibidor não covalente (reversível) da BTK, altamente seletivo, que tem sítios de ligação diferentes do resíduo C481 (que é o local de ligação dos iBTKs covalentes e está frequentemente mutado nos pacientes resistentes a esse tipo de inibidor).

Obs.: Jain e colaboradores apontaram para as possibilidades existentes de terapias para serem utilizadas em caso de falha das terapias de primeira linha. No entanto, foi observada resistência cruzada entre iBTKs covalentes como ibrutinibe, acalabrutinibe e zanubrutinibe, não sendo indicado usar iBTKs covalentes de forma sequencial no contexto de resistência/refratariedade a um deles. Já no caso do pirtobrutinibe, o sequenciamento de tratamento com este medicamento após um iBTK covalente demonstrou eficácia, mesmo no cenário de MCL recidivante ou refratário, sendo a única terapia medicamentosa disponível neste contexto.

Proposta de DUT, conforme bula.

Bula:

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.

É um medicamento sintético inibidor reversível não covalente da tirosina quinase de Bruton (BTK). A BTK é uma proteína de sinalização das vias do receptor de antígeno de célula B e receptor de citocina. Nas células B, a sinalização BTK resulta na ativação de vias necessárias para a proliferação, tráfego, quimiotaxia e adesão das células B. Pirtobrutinibe se liga ao BTK selvagem e ao BTK que abriga mutações em C481, levando à inibição da atividade da BTK quinase.

A dose recomendada de JAYPIRCE é 200 mg uma vez ao dia, por via oral.

A eficácia de JAYPIRCE foi avaliada em pacientes adultos com LCM em um estudo clínico global multicêntrico, aberto, multicoorte e de braço único de JAYPIRCE como monoterapia intitulado “A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)” (BRUIN, NCT03740529). A avaliação da eficácia foi baseada em 90 pacientes com LCM tratados com JAYPIRCE e previamente
tratados com um inibidor de BTK. O desfecho primário foi a taxa de resposta global (ORR).

Tecnologia alternativa:

Esquemas quimioimunoterápicos disponíveis no âmbito da SS.

Obs.: O CAR-T brexucabtagene autoleucel (Tecartus) também seria uma terapia alternativa na terceira linha. Em 24/01/2025, bula do Tecartus não disponibilizada para consulta na ANVISA, mas segundo notícia no site da agência, está indicado para o tratamento de adultos com linfoma de células do manto (LCM), quando os sintomas ou a doença retornam (recidiva) ou quando não respondem (refratário), após dois ou mais tratamentos anteriores. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-mais-um-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer-no-brasil

Síntese das evidências científicas:

As evidências clínicas são oriundas de dois estudos clínicos: BRUIN (19 referências, NCT03740529), de fase 1/2, com tempos de seguimento de 6/12/24 meses; e Song, 2023 (NCT04849416), de fase 2, com estudo completo não publicado. Ambos são estudos não randomizados e de braço único.

No BRUIN, 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.

Ambos os estudos têm como objetivo 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).

Ambos os estudos, BRUIN e Song, tinham como desfecho primário a taxa de resposta objetiva (ORR, percentual de pacientes que alcançam resposta total ou parcial).

No presente, não existem estudos experimentais comparativos entre o pirtobrutinibe e outras terapias.

De modo geral, ambos os estudos têm alto risco de viés, visto que são estudos não randomizados de braço único. A certeza da evidência é muito baixa para todos os desfechos.

Para pacientes com LCM previamente tratados com iBTK, em síntese:

- Taxa de resposta objetiva: 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);

- No BRUIN, 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. Eventos adversos graves ocorreram em 37,93% dos participantes de um estudo (Song). Em ambos os estudos, o EAG mais comum foi neutropenia.

- No BRUIN, 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. Quaisquer eventos adversos ocorreram em 93,10% dos participantes em um estudo (Song);

- 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)."

Síntese das informações econômicas:

A avaliação econômica apresentou um ganho incremental de 1,10 QALY e uma RCUI de R$ 560.078,40 por QALY ganho. O RAC apontou limitações, incluindo a falta de um grupo controle randomizado no estudo BRUIN e o uso de dados retrospectivos do ConcertAI Oncology, sem comparação clínica direta com o pirtobrutinibe.

O recálculo do impacto orçamentário estimou uma elevação dos custos de R$ 51.930.862,47 (média anual de R$ 10.386.172,49) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do pirtobrutinibe de 70% a 90% no período de 5 anos, para uma população elegível de 36 pessoas, em média, ao ano.

Capacidade instalada:

Constituída.

Análise técnica:

As evidências clínicas são oriundas de dois estudos clínicos (BRUIN, de fase 1/2; e Song 2023, de fase 2) não randomizados e de braço único (sem comparador) avaliando Pirtobrutinibe para pacientes com linfoma de células do manto recidiva ou refratário, com pelo menos duas linhas prévias de terapia sistêmica, incluindo um inibidor de tirosina quinase de Bruton (iBTK). 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-se as limitações metodológicas dos estudos, as estimativas de efeito são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. Por conseguinte, no presente, há relevantes incertezas sobre os benefícios do Pirtobrutinibe no cenário em avaliação.

Proposta técnica:

No cenário do linfoma de células do manto recidivado ou refratário, com pelo menos duas linhas prévias de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de tirosina quinase de Bruton (iBTK), as principais evidências sobre a eficácia e segurança de pirtobrutinibe (um inibidor BTK não covalente) são oriundas do estudo clínico

BRUIN, um estudo de fase 1/2, não randomizado e de braço único (sem comparador). Em função do delineamento, o risco de viés do estudo foi avaliado como alto. Ademais, a certeza da evidência foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos (taxa de resposta objetiva, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida e eventos adversos). Nesse sentido, as estimativas de efeito são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. Em síntese, no presente, considerando a fragilidade das evidências científicas, há relevantes incertezas sobre os benefícios de pirtobrutinibe no cenário em avaliação.

Considerações finais:

Em 24/01/2025:

NICE: The company has informed NICE that it will not provide an evidence submission for this appraisal. Therefore, we are suspending the appraisal while we consider the next steps, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10858.

SMC: não encontrada nenhuma referência ao medicamento.

CDA: não encontrada nenhuma referência ao medicamento.

PBAC: não encontrada nenhuma referência ao medicamento.

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Reunião técnica	38	25/03/25	https://www.youtube.com/watch?v=6ugy4L5vslY
Consulta pública	154	09/04/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/154
Audiência pública	54	16/04/25	https://www.youtube.com/watch?v=3azsGXU5Xv0
Reunião técnica	40	27/05/25	https://www.youtube.com/watch?v=19efjH22Gb4

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico Pirtobrutinibe para o 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 (iBTK).

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

Motivação: No cenário do linfoma de células do manto recidivado ou refratário, com pelo menos duas linhas prévias de terapia sistêmica, incluindo um inibidor de tirosina quinase de Bruton (iBTK), as principais evidências sobre a eficácia e segurança de pirtobrutinibe são oriundas do estudo clínico BRUIN, um estudo de fase 1/2, não randomizado e de braço único (sem comparador).

O risco de viés do estudo foi avaliado como alto em função de seu delineamento. Ademais, a certeza da evidência foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos (taxa de resposta objetiva, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida e eventos adversos). Nesse sentido, as estimativas de efeito são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente.

Em síntese, no presente, considerando a fragilidade das evidências científicas, há relevantes incertezas sobre os benefícios de pirtobrutinibe no cenário em avaliação.

Sobre a avaliação econômica em saúde, a tecnologia apresentou maior efetividade com maior custo em comparação com o conjunto de tratamentos padrão, com razão de custo-utilidade incremental (RCUI) superior a R$ 560 mil por cada ano de vida ajustado à qualidade (AVAQ).

Em relação ao impacto orçamentário incremental, os cálculos estimaram um acréscimo de custos para a saúde suplementar de aproximadamente R$ 10,4 milhões de média anual para tratar em média 29 pacientes por ano, ano após a aplicação do market share que parte de 70% e chega a 90% no horizonte temporal de cinco anos. Isso significa um incremento de custos, em média, da ordem de aproximadamente R$ 360 mil ao ano por paciente tratado.

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

Observações:

Nota Técnica nº 12/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico Pirtobrutinibe para o 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 (iBTK).

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Não acatar a PAR

Observações:

Nota Técnica nº 21/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Observações:

Motivação: No cenário do linfoma de células do manto recidivado ou refratário, com pelo menos duas linhas prévias de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de tirosina quinase de Bruton (iBTK), as principais evidências sobre a eficácia e segurança de pirtobrutinibe (um inibidor BTK não covalente) são oriundas do estudo clínico BRUIN, um estudo de fase 1/2, não randomizado e de braço único (sem comparador). Em função do delineamento, o risco de viés do estudo foi avaliado como alto. Ademais, a certeza da evidência foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos (taxa de resposta objetiva, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida e eventos adversos). Nesse sentido, as estimativas de efeito são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. Em síntese, no presente, considerando a fragilidade das evidências científicas, há relevantes incertezas sobre os benefícios de pirtobrutinibe no cenário em avaliação.

Sobre a avaliação econômica em saúde, a tecnologia apresentou maior efetividade e maior custo em comparação ao conjunto de tratamentos padrão. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi superior a R$ 560 mil por cada ano de vida ganho ajustado à qualidade (AVAQ). O estudo de impacto orçamentário estimou gastos da ordem de R$ 10,4 milhões em média ao ano para atender a uma população alvo de 36 pessoas ao ano.

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
Nota Técnica nº 12/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	4ª REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA	04/04/25 00:00	3391.0.011839202526	31970763
Nota Técnica nº 21/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	7ª REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA	09/06/25 00:00	3391.0.011839202526	32734100