

Anexo. UAT 157 - Resumo executivo em outros idiomas (inglês e espanhol)

EXECUTIVE SUMMARY

STRUCTURED RESEARCH QUESTION (PICO ACRONYM)
<p>P (population): adults with mantle cell lymphoma previously treated with at least 2 lines of therapy, one of which was a Bruton tyrosine kinase inhibitor (iBTK)</p> <p>I (intervention): Pirtobrutinib</p> <p>C (comparators): chemotherapies available in supplementary healthcare</p> <p>O (outcomes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary: overall survival, progression-free survival, serious adverse events - Secondary: any adverse events, quality of life, complete response rate <p>S (study designs): randomised clinical trials; in the absence of these, the following would be considered in this sequence: non-randomised clinical trials, prospective and retrospective cohorts, case-control, single-arm studies (observational or experimental).</p>
MAIN FINDINGS
<p>There is evidence of very low certainty from two non-randomised, single-arm clinical trials with pirtobrutinib for relapsed or refractory mantle cell lymphoma, with at least two prior lines of systemic therapy, one of which was a Bruton's tyrosine kinase inhibitor. The results of these studies indicated that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The absolute estimates for the outcome overall survival were 23.5 months (95% CI: 17.1 - not reached) at 24 months of follow-up, and 15.47 months (95% CI: 8.67 - not reached) in two single-arm analyses. The certainty of the evidence was assessed as very low due to the study design. • The progression-free survival estimates were 5.6 months (95% CI: 5.3 - 9.2) and 9.43 months (95% CI: 5.32 - not reached) in two single-arm analyses. The certainty of the evidence was assessed as very low due to the study design. • One study reported on quality of life, as measured by the EORTC QLQ-C30 v3.0 questionnaire (scale 0 - 100). The average change from baseline was 2.5 (standard deviation: 4.78). • The complete response rate was 49.3% (95% CI: 41.1 - 57.6) and 71.4% (95% CI: 51.3 - 86.8) in two single-arm analyses. The certainty of the evidence was assessed as very low due to the study design.

- One study reported the absolute frequency of patients with serious adverse events, i.e. 37.93% (33 out of 87 patients).
- Only one study reported the frequency of any adverse events, estimated at 93.10 per cent (81 patients out of 87 in the safety population).

It should be noted that the certainty of the evidence was considered very low for all outcomes because of the design of the studies, both of which were non-randomised single-arm studies. In this case, the numerical estimates are limited, and future studies may change them substantially. The estimate of effect and the certainty of the evidence will have an impact on decision-making. No experimental studies comparing pirtobrutinib with other therapies were identified.

ECONOMIC ASSESSMENT

The proponent conducted a cost-utility analysis of pirtobrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL) in patients previously treated with two lines of covalent BTK inhibitors (BTKi). A partitioned survival model was employed, comparing pirtobrutinib to a standard-of-care treatment cohort, which included bendamustine, bortezomib, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin, ibrutinib, lenalidomide, rituximab, and vincristine. This comparator arm was derived from the ConcertAI Oncology database, with appropriate adjustments and weighting applied to ensure comparability with patients enrolled in the BRUIN study, the pivotal trial for pirtobrutinib.

The economic model, structured with three health states (progression-free, progressed, and death), utilized BRUIN study data to estimate treatment efficacy. The analysis adopted a lifetime horizon (40 years) with 28-day cycles and applied a 5% annual discount rate for both costs and health outcomes. To assess the robustness of the findings, the proponent conducted deterministic sensitivity analyses, varying individual parameters, as well as probabilistic sensitivity analyses, incorporating 1,000 Monte Carlo simulations.

The cost-effectiveness analysis estimated that the total cost of pirtobrutinib treatment over 40 years amounts to BLR 973,813.70, whereas standard-of-care chemotherapy and palliative care regimens in routine clinical practice would result in a cost of BLR 357,907.92. Pirtobrutinib demonstrated an incremental gain of 1.10 quality-adjusted life years (QALYs) compared to standard therapies, yielding an incremental cost-utility ratio (ICUR) of BLR 560,078.40 per QALY gained.

The reviewers identified key limitations in the model, notably the reliance on data from the BRUIN study, a single-arm trial lacking a randomized control group. Additionally, the standard-of-care

comparator was derived from retrospective data within the ConcertAI Oncology database, rather than from a direct comparative clinical trial against pirtobrutinib.

BUDGET IMPACT ANALYSIS

The reanalysis presented in this report demonstrated that the incremental budget impact, considering the introduction of pirtobrutinib from the perspective of supplementary healthcare, amounted to BLR 51,930,862.47, with an average annual cost of BLR 10,386,172.49, compared to the current scenario. This estimate assumes a diffusion rate of 70% to 90% over a 5-year period.

INTERNATIONAL EXPERIENCE

[NICE](#) (England) is developing a report for the treatment of relapsed or refractory MCL with previous use of iBTK.

The [PBS](#) (Australia), [SMC](#) (Scotland), [HAS](#) (France), [CDA-AMC](#) (Canada) and [CONITEC](#) (Brazil) agencies have not assessed the proposed technology for this population to date.

FINAL CONSIDERATIONS

Two single-arm clinical trials were included, which included a total of 191 participants. The evidence from these studies is of very low certainty. The main findings were:

- Overall survival: with estimates of 15.47 and 23.5 months in analyses of two single-arm clinical trials;
- Progression-free survival: estimates of 5.6 and 9.43 months in analyses of two single-arm clinical trials;
- Serious adverse events: occurred in 37.93% of participants in one study;
- Quality of life: measured by the EORTC QLQ-C30 v3.0 questionnaire (scale 0 - 100). The average change from baseline was 2.5 (standard deviation: 4.78);
- Any adverse events: occurred in 93.10% of participants, reported in only one study;
- Complete response rate: estimated at 49.3% and 71.4% in analyses of two single-arm studies.

For all outcomes, the certainty of the evidence was considered very low due to the design of the studies (single-arm clinical trial without control group). Therefore, the results are uncertain and future studies may change them substantially. The estimate of effect and the certainty of the evidence will have an impact on decision-making.

According to the economic evaluation carried out by the PROPOSER, the total cost of treatment with pirtobrutinib was R\$973,813.70, while standard treatments would result in R\$357,907.92, with an incremental gain of 1.10 QALYs and an RCUI of R\$560,078.40 per QALY gained. The EXPERTS pointed out limitations, including the lack of a randomised control group in the BRUIN

study and the use of retrospective data from ConcertAI Oncology, with no direct clinical comparison with pirtobrutinib.

The reanalysis carried out in this report, considering the introduction of pirtobrutinib from a supplementary health perspective, estimated an incremental budget impact of R\$ 51,930,862.47 (annual average of R\$ 10,386,172.49) compared to the current scenario, considering a diffusion of pirtobrutinib of 70% to 90% over 5 years, for an eligible population of 36 people on average per year.

RESUMEN EJECUTIVO

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ESTRUCTURADA

P (población): adultos con linfoma de células del manto tratados previamente con al menos 2 líneas de terapia, una de las cuales era un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK)

I (intervención): Pirtobrutinib

C (comparadores): quimioterapias disponibles en la asistencia sanitaria complementaria

O (resultados):

- Primarios: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, acontecimientos adversos graves

- Secundarios: cualquier acontecimiento adverso, calidad de vida, tasa de respuesta completa

S (diseños de los estudios): ensayos clínicos aleatorizados; en ausencia de éstos, se considerarían en esta secuencia: ensayos clínicos no aleatorizados, cohortes prospectivas y retrospectivas, casos y controles, estudios de un solo brazo (observacionales o experimentales).

RESULTADOS PRINCIPALES

Existen pruebas de muy baja certeza de dos ensayos clínicos no aleatorizados de un solo brazo con pirtobrutinib para el linfoma de células del manto en recaída o refractario, con al menos dos líneas previas de terapia sistémica, una de las cuales fue un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton.

Los resultados de estos estudios indicaron que:

- Las estimaciones absolutas para el resultado supervivencia global fueron de 23,5 meses (IC del 95%: 17,1 - no alcanzado) a los 24 meses de seguimiento, y de 15,47 meses (IC del 95%: 8,67 - no alcanzado) en dos análisis de un solo brazo. La certeza de la evidencia se evaluó como muy baja debido al diseño del estudio.
- Las estimaciones de la supervivencia libre de progresión fueron de 5,6 meses (IC del 95%: 5,3 - 9,2) y 9,43 meses (IC del 95%: 5,32 - no alcanzada) en dos análisis de un solo brazo. La certeza de las pruebas se evaluó como muy baja debido al diseño del estudio.
- Un estudio informó sobre la calidad de vida, medida por el cuestionario EORTC QLQ-C30 v3.0 (escala 0 - 100). El cambio medio desde el inicio fue de 2,5 (desviación estándar: 4,78).
- La tasa de respuesta completa fue del 49,3% (IC del 95%: 41,1 - 57,6) y del 71,4% (IC del 95%: 51,3 - 86,8) en dos análisis de un solo brazo. La certeza de la evidencia se evaluó como muy baja debido al diseño del estudio.
- Un estudio informó de la frecuencia absoluta de pacientes con acontecimientos adversos graves, es decir, el 37,93% (33 de 87 pacientes).
- Sólo un estudio informó de la frecuencia de cualquier acontecimiento adverso, estimada en un 93,10% (81 pacientes de 87 en la población de seguridad).

Cabe señalar que la certeza de la evidencia se consideró muy baja para todos los resultados debido al diseño de los estudios, ambos de un solo brazo no aleatorizados. En este caso, las estimaciones numéricas son limitadas y futuros estudios podrían modificarlas sustancialmente. La estimación del efecto y la certeza de la evidencia tendrán un impacto en la toma de decisiones. No se identificaron estudios experimentales que compararan pirtobrutinib con otras terapias.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

El PROPOSITOR realizó un análisis de costo-utilidad del pirtobrutinib para el tratamiento del linfoma de células del manto refractario/recidivante (LCM R/R) en pacientes previamente tratados con dos líneas de inhibidores covalentes de BTK (BTKi). Se empleó un modelo de supervivencia particionada, comparando el pirtobrutinib con un conjunto de tratamientos estándar, que incluía bendamustina, bortezomib, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina, ibrutinib, lenalidomida, rituximab y vincristina. Este brazo comparador se obtuvo de la base de datos ConcertAI Oncology,

aplicando los ajustes y ponderaciones adecuados para garantizar su comparabilidad con los pacientes incluidos en el estudio BRUIN, el ensayo clínico fundamental para pirtobrutinib.

El modelo económico, estructurado en tres estados de salud (libre de progresión, progresado y muerte), utilizó datos del estudio BRUIN para estimar la eficacia del tratamiento. El análisis adoptó un horizonte temporal de por vida (40 años) con ciclos de 28 días y aplicó una tasa de descuento anual del 5% tanto para los costos como para los desenlaces en salud. Para evaluar la robustez de los resultados, el proponente realizó análisis de sensibilidad determinísticos, variando parámetros de forma individual, así como análisis de sensibilidad probabilísticos, mediante 1.000 simulaciones de Monte Carlo.

El análisis de costo-efectividad estimó que el costo total del tratamiento con pirtobrutinib a lo largo de 40 años asciende a R\$ 973.813,70, mientras que los regímenes estándar de quimioterapia y cuidados paliativos en la práctica clínica habitual resultarían en un costo de R\$ 357.907,92. Pirtobrutinib demostró un beneficio incremental de 1,10 años de vida ajustados por calidad (QALYs) en comparación con las terapias estándar, lo que resultó en una razón de costo-utilidad incremental (RCUI) de R\$ 560.078,40 por QALY ganado.

Los revisores identificaron limitaciones clave en el modelo, en particular la dependencia de los datos del estudio BRUIN, un ensayo de un solo brazo sin un grupo de control aleatorizado. Además, el brazo comparador de tratamiento estándar se basó en datos retrospectivos de la base de datos ConcertAI Oncology, en lugar de un ensayo clínico comparativo directo contra pirtobrutinib.

IMPACTO PRESUPUESTARIO

El nuevo análisis presentado en este informe reveló que el impacto presupuestario incremental, considerando la introducción de pirtobrutinib desde la perspectiva de la salud suplementaria, ascendió a R\$ 51.930.862,47, con un costo anual promedio de R\$ 10.386.172,49, en comparación con el escenario actual. Esta estimación asume una difusión del pirtobrutinib que varía entre el 70% y el 90% en un período de 5 años.

EXPERIENCIA INTERNACIONAL

La agencia [NICE](#) (Inglaterra) está desarrollando un informe para el tratamiento de MCL en recaída o refractario con uso previo de iBTK.

Las agencias PBS (Australia), [SMC](#) (Escocia), [HAS](#) (Francia), [CDA-AMC](#) (Canadá) y [CONITEC](#) (Brasil) no han evaluado la tecnología propuesta para esta población hasta la fecha.

CONSIDERACIONES FINALES

Se incluyeron dos ensayos clínicos de un solo brazo, con un total de 191 participantes. La evidencia de estos estudios es de muy baja certeza. Los principales hallazgos fueron:

- Supervivencia global: con estimaciones de 15,47 y 23,5 meses en los análisis de dos ensayos clínicos de un solo brazo;
- Supervivencia sin progresión: estimaciones de 5,6 y 9,43 meses en los análisis de dos ensayos clínicos de un solo brazo;
- Efectos adversos graves: ocurrieron en el 37,93% de los participantes en un estudio.
- Calidad de vida: medida por el cuestionario EORTC QLQ-C30 v3.0 (escala 0 - 100). El cambio medio desde el inicio fue de 2,5 (desviación estándar: 4,78).
- Acontecimientos adversos: se produjeron en el 93,10% de los participantes y sólo se notificaron en un estudio.
- Tasa de respuesta completa: se estimó en 49,3% y 71,4% en los análisis de dos estudios de un solo brazo.

Para todos los resultados, la certeza de la evidencia se consideró muy baja debido al diseño de los estudios (ensayo clínico de un solo brazo sin grupo control). Por lo tanto, los resultados son inciertos y futuros estudios podrían modificarlos sustancialmente. La estimación del efecto y la certeza de la evidencia tendrán un impacto en la toma de decisiones.

Según la evaluación económica realizada por el PROPOSITOR, el coste total del tratamiento con pirtobrutinib fue de 973.813,70 reales, mientras que los tratamientos estándar supondrían 357.907,92 reales, con una ganancia incremental de 1,10 AVAC y un RCUI de 560.078,40 reales por AVAC ganado. Los EXPERTOS señalaron limitaciones, incluyendo la falta de un grupo de control aleatorizado en el estudio BRUIN y el uso de datos retrospectivos de ConcertAI Oncology, sin comparación clínica directa con pirtobrutinib.

El reanálisis realizado en este informe, considerando la introducción de pirtobrutinib desde una perspectiva sanitaria suplementaria, estimó un impacto presupuestario incremental de 51.930.862,47 R\$ (media anual de 10.386.172,49 R\$) en comparación con el escenario actual, considerando una difusión de pirtobrutinib del 70% al 90% a lo largo de 5 años, para una población elegible de 36 personas de media al año.