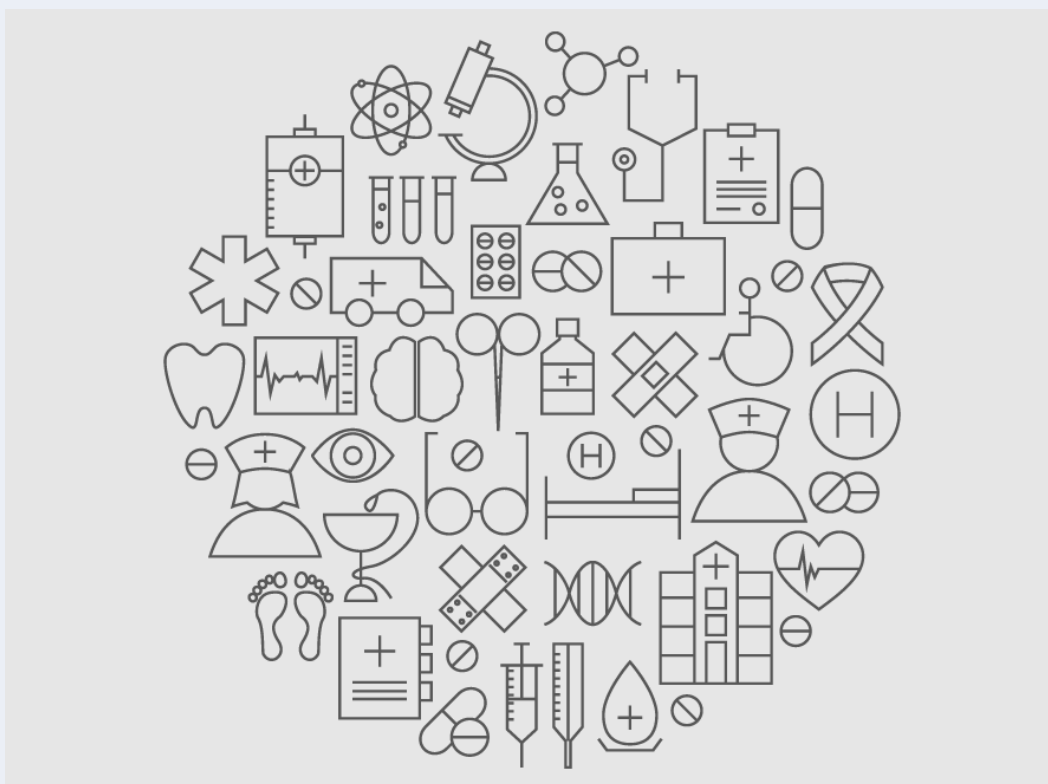


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Pirtobrutinibe para linfoma de células do manto
recidivante ou refratário tratados com pelo
menos duas terapias sistêmicas prévias,
incluindo um inibidor de tirosina quinase de
Bruton (iBTK)



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

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Pirtobrutinibe para linfoma de células do manto
recidivante ou refratário tratados com pelo menos
duas terapias sistêmicas prévias, incluindo um inibidor
de tirosina quinase de Bruton (iBTK)

São Paulo - SP

Fevereiro/ 2025

SUMÁRIO

1. IDENTIFICAÇÃO	13
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	13
3. RESUMO EXECUTIVO	14
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	22
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	23
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	23
5.2. Tratamento recomendado	24
6. TECNOLOGIA	26
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	26
6.2. Descrição	28
6.3. Ficha técnica	29
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	31
7.1. Pergunta estruturada	31
7.2. Critérios de elegibilidade	33
7.3. Busca por evidências	34
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	42
7.5. Resultados	49
7.5.1 Características dos estudos incluídos	49
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	56
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	62
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	71
7.6 Discussão e conclusões	74
7.7 Elementos pós-texto	78
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	80
8.1 Métodos	81
8.2 Resultados	84

8.3 Discussão e conclusões	86
8.4 Elementos pós-texto	87
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	88
9.1 Métodos	88
9.2 Resultados	94
9.3 Discussão e conclusões	98
9.4 Elementos pós-texto	99
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	101
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	101
10.2 Considerações sobre a implementação	102
10.3. Conclusões	102
11. REFERÊNCIAS.....	103

LISTA DE ANEXOS EXTERNOS

Checklist de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Checklist de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS.

Declaração de potenciais conflitos de interesses.

Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

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

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível.

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 26. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 33. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 40. Elementos pós-texto.

Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE TABELAS

Não há tabelas.

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do PIRTOBRUTINIBE PARA LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO RECIDIVANTE OU REFRATÁRIO TRATADOS COM PELO MENOS 2 TERAPIAS SISTÊMICAS PRÉVIAS, INCLUINDO UM INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE DE BRUTON, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	PROPONENTE
2024.2.000247	UAT 157	Eli Lilly do Brasil

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não há.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA	
Pirtobrutinibe (Jaypirce®)	
INDICAÇÃO	
Tratamento de adultos com diagnóstico de 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).	
INTRODUÇÃO	
<p>O LCM é uma forma rara de linfoma não-Hodgkin, representando aproximadamente 4 a 7% dos casos dessa categoria. Esta condição afeta predominantemente indivíduos com mais de 60 anos e tem uma prevalência maior em homens. O LCM é considerado incurável, caracterizando-se por sua rápida progressão e tendência à recidiva após o tratamento. A busca por novos tratamentos levou ao desenvolvimento de iBTK covalentes, como ibrutinibe, acalabrutinibe e zanubrutinibe, os quais podem ser usados na segunda linha de tratamento. Entretanto, a doença pode se tornar mais agressiva se houver recidiva após tais tratamentos. Para essa indicação, os tratamentos aprovados pela ANVISA são o pirtobrutinibe e a terapia brexucabtageno autoleucel. ”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, páginas 17 e 18]</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>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</p> <p>I (intervenção): Pirtobrutinibe</p> <p>C (comparadores): Tratamento padrão no Brasil (químio imunoterapia)</p> <p>O (outcomes; desfechos): Taxa de resposta objetiva (TRO), duração de resposta (DDR), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida</p>	<p>P (população): 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.</p> <p>I (intervenção): Pirtobrutinibe</p> <p>C (comparadores): quimioterapias disponíveis na saúde suplementar.</p> <p>O (desfecho):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves.

<p>global (SG) e desfechos de segurança (eventos adversos e taxa de descontinuação)</p> <p>Tipo de estudo: Ensaios clínicos randomizados, de qualquer fase do desenvolvimento da tecnologia, e estudos observacionais de segurança e efetividade (evidência de mundo real).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Secundários: quaisquer eventos adversos, qualidade de vida, taxa de resposta completa. <p>S (desenhos de estudos): ensaios clínicos randomizados; na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<p style="text-align: center;"><i>PROPONENTE</i></p>	
<p>“Foram incluídas quatro publicações completas do estudo BRUIN e um resumo referente ao estudo de Song e colaboradores. O pirtobrutinibe demonstrou uma taxa de reposta objetiva de 57,8% em 12 meses e 49,3% em 24 meses. No estudo BRUIN 18001, a mediana de duração da resposta foi de 21,6 meses, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 7,4 meses e a mediana de sobrevida global foi de 23,5 meses. Em 164 pacientes com LCM e que receberam pirtobrutinibe no estudo BRUIN 18001, os eventos adversos de qualquer grau e por qualquer causa que ocorreram mais frequentemente ($\geq 15\%$) foram infecções (36%, porém apenas 3% dos pacientes apresentaram infecções de grau ≥ 3 considerada relacionadas ao tratamento com pirtobrutinibe), fadiga (29,9%), diarreia (21,3%), equimoses e dispneia (ambas 16,5%) e contusões e hemorragia (16,5% e 15,2%, respectivamente). Os eventos de citopenia de graus ≥ 3 incluíram neutropenia (14%), anemia (12,8%) e trombocitopenia (14,6%). Apenas 3% dos pacientes descontinuaram o uso de pirtobrutinibe por eventos adversos relacionados à medicação e somente 5% necessitaram de algum tipo de redução de dose do medicamento.”</p> <p style="text-align: center;">[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 9]</p>	
<p style="text-align: center;"><i>PARECERISTAS</i></p>	
<p>Há evidências de certeza muito baixa, originadas de dois ensaios clínicos não randomizados de braço único (19 referências do estudo BRUIN⁵ e 1 referência do estudo Song, 2023⁶, totalizando 20 referências de 2 estudos) com pirtobrutinibe para linfoma de células do manto recidiva ou refratário, com pelo menos duas linhas prévias de terapia sistêmica, sendo uma delas um inibidor de tirosina quinase de Bruton. Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: estimativas de 23,5 meses (BRUIN com seguimento de 24 meses) e de 15,47 meses (Song, 2023); 	

- Sobrevida livre de progressão: estimativas de 5,6 meses (BRUIN com seguimento de 24 meses) e de 9,43 meses (Song, 2023);
- Eventos adversos graves: ocorreram em 37,93% dos participantes de um estudo (Song, 2023);
- A qualidade de vida, medida pelo questionário EORTC QLQ-C30 (escala variando de 0 a 100). A mudança média a partir da linha de base global de saúde foi de 2,5 (desvio padrão: 4,78) (Song, 2023);
- Quaisquer eventos adversos: ocorreram em 93,10% dos participantes em um estudo (Song, 2023);
- Taxa de resposta objetiva: estimada em 49,3% (BRUIN com seguimento de 24 meses) e em 71,4% (Song, 2023).

Note-se que, a certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos por causa do delineamento dos estudos, ambos não randomizados de braço único. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão. Não foram identificados estudos experimentais comparativos entre o pirtobrutinibe e outras terapias.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- O PROPONENTE realizou uma análise de custo-utilidade do pirtobrutinibe no tratamento do LCM recidivante ou refratário que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um iBTK. Foi utilizado um modelo de sobrevida particionada que comparou o pirtobrutinibe a um conjunto de tratamentos padrão (sendo estes bendamustina, bortezomibe, ciclofosfamida, citarabina, doxorrubicina, ibrutinibe, lenalidomida, rituximabe, vincristina). Esse braço de conjunto de tratamentos-padrão foi a partir do banco de dados ConcertAI Oncology, sendo ajustados e ponderados para serem comparáveis aos pacientes do estudo principal do pirtobrutinibe (BRUIN).
- O modelo do PROPONENTE, estruturado em três estados de saúde ("livre de progressão", "progredido" e "morte"), utilizou dados do estudo BRUIN para estimar a eficácia. A análise adotou um horizonte vitalício (40 anos), ciclos de 28 dias e aplicou uma taxa de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos. Para testar a robustez dos resultados, o proponente realizou análises de sensibilidade determinística, variando parâmetros individualmente, e probabilística, com 1.000 simulações estatísticas.
- A análise realizada pelo proponente estima que o custo total do tratamento com pirtobrutinibe ao longo de 40 anos é de R\$ 973.813,70, enquanto os esquemas mistos de quimio-imunoterapia e

cuidados paliativos utilizados na prática clínica resultariam em um custo de R\$ 357.907,92. O pirtobrutinibe demonstrou um ganho incremental de 1,10 QALYs (anos de vida ajustados pela qualidade) em relação às terapias padrão, levando a uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 560.078,40 por QALY ganho.

- Os PARECERISTAS observaram limitações no modelo como uso de dados do estudo BRUIN, que é um estudo de braço único, sem um grupo controle randomizado. Ademais, o conjunto de tratamentos-padrão foi definido com base em dados retrospectivos do banco ConcertAI Oncology, sem um estudo clínico comparativo direto com o pirtobrutinibe.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
O impacto orçamentário incremental da incorporação do pirtobrutinibe no tratamento de LCM R/R 2x icBTK-prévio foi de R\$ 10.736.594,61 no primeiro ano e R\$ 54.030.589,58 acumulados ao longo de cinco anos, no cenário de referência. No cenário alternativo, o impacto foi de R\$ 15.174.165,19 no primeiro ano e R\$ 104.182.671,53, considerando uma taxa de difusão da tecnologia 20% a 60% e média de população elegível de 36 participantes no período de 5 anos. Em ambos os cenários, foi considerado o custo com aquisição do medicamento e com administração de agentes intravenosos.	A reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do pirtobrutinibe na perspectiva da saúde suplementar foi 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% e média de população elegível de 36 participantes no período de 5 anos.

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
Não apresentado.	No NICE, o desenvolvimento do relatório relacionado a utilização do pirtobrutinibe para tratamento de linfoma de célula de manto recidivo ou refratário foi suspenso, pois a empresa informou que não apresentaria evidências para esta submissão.

	As agências PBAC (Austrália), SMC (Escócia), HAS (França), CDA-AMC (Canadá) e Conitec não avaliaram a tecnologia proposta para esta população até o momento.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>O pirtobrutinibe representa uma inovação importante no tratamento dos pacientes com linfoma de células do manto (LCM) refratário ou recidivado, oferecendo uma alternativa eficaz, com baixa toxicidade relacionada ao tratamento e bem tolerada, para pacientes após falha ou intolerância a inibidores da tirosina quinase de Bruton (iBTK) covalentes, que até o momento apresentavam sobrevida global mediana entre 3 e 10 meses. Com uma taxa de resposta global de 57,8% e uma duração mediana de resposta de 21,6 meses, além de uma mediana de sobrevida global de 23 meses, o pirtobrutinibe proporciona uma opção terapêutica viável que oferece benefícios clínicos e que pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 10]</p> <p>A avaliação de custo-utilidade, com modelagem de sobrevida particionada em horizonte temporal de 40 anos mostrou que o tratamento resultou em ganhos de efetividade em comparação com o tratamento padrão com os esquemas mistos de quimioterapia e de cuidados paliativos, com um ganho incremental de 1,10 QALYs.</p>	<p>Foram incluídos dois ensaios clínicos de braço único, que incluíram um total de 191 participantes.</p> <p>As evidências provenientes destes estudos têm certeza muito baixa. Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: estimada em 15,47 meses no estudo Song, 2023 e em 23,5 meses no estudo BRUIN; • Sobrevida livre de progressão: estimada em 5,6 meses no estudo BRUIN e 9,43 meses no estudo Song, 2023; • Eventos adversos graves: frequência de 37,93% dos participantes segundo estudo Song, 2023. • Qualidade de vida: medida pelo questionário EORTC QLQ-C30 (escala 0 – 100). A mudança média a partir da linha de base foi de 2,5 (desvio padrão: 4,78), no estudo Song, 2023. • Quaisquer eventos adversos: ocorreram em 93,10% dos participantes, relatado no estudo Song, 2023. • Taxa de resposta objetiva: estimada em 49,3% no estudo BRUIN e em 71,4% no estudo Song, 2023.

<p>Considerando os custos incrementais estimados, a RCUI foi de R\$ 560.078.40 por QALY ganho, considerando a perspectiva da saúde suplementar.</p> <p>[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 4]</p>	<p>Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada muito baixa devido ao delineamento dos estudos (ensaio clínico braço único sem grupo controle). Portanto, os resultados são incertos e futuros estudos podem mudá-los substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.</p> <p>De acordo com a avaliação econômica feita pelo PROPONENTE, o custo total do tratamento com pirtobrutinibe foi de R\$ 973.813,70, enquanto os tratamentos padrão resultariam em R\$ 357.907,92, com um ganho incremental de 1,10 QALYs e uma RCUI de R\$ 560.078,40 por QALY ganho. Os PARECERISTAS apontaram 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.</p> <p>A reanálise efetuada neste relatório, considerando a introdução do pirtobrutinibe na perspectiva da saúde suplementar, estimou um impacto orçamentário incremental 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.</p>
---	--

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
<p>Informar número e data da primeira reunião da Cosaúde.</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre as apresentações realizadas (ANS, PROPONENTE, contrapontos e outras).</p> <p>Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionados à tecnologia, à condição de saúde e ao Relatório de Análise Crítica (RAC).</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.</p>
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
<p>Informar número e data da reunião da DICOL.</p> <p>Informar a recomendação preliminar referente à tecnologia, incluindo a motivação.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.</p>
CONSULTA PÚBLICA
<p>Informar número e data da Consulta Pública.</p> <p>Apresentar resumo da análise quantitativa: nº contribuições por tipo de opinião e quantidade de contribuições por perfil do contribuinte (dois maiores %) e o resumo dos principais argumentos favoráveis e desfavoráveis à incorporação conforme RCP.</p> <p>Apresentar resumo da análise qualitativa: resumo das principais contribuições de teor técnico-científico.</p> <p>Indicar se estas contribuições direcionaram ou não modificações na recomendação final.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório de Consulta Pública e da gravação disponível no YouTube da reunião de apresentação do RCP na Cosaúde.</p>
AUDIÊNCIA PÚBLICA
<p>Informar número e data da Audiência Pública.</p> <p>Apresentar resumo dos principais argumentos discutidos na Audiência Pública.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas da gravação disponível no YouTube.</p>
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
<p>Informar número e data da reunião da Cosaúde referente à tecnologia</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre a apresentação do Relatório de Consulta Pública (RCP) pela ANS.</p>

Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionadas à tecnologia, à condição de saúde e ao RCP.

Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

Informar número e data da reunião da DICOL.

Informar a recomendação final referente à tecnologia, incluindo a motivação.

Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

<p>Por que este relatório foi feito?</p> <p>Este relatório foi feito para avaliar um novo remédio chamado pirtobrutinibe, usado para tratar um tipo raro e grave de câncer chamado linfoma de células do manto (LCM).</p>
<p>O que é linfoma de células do manto (LCM) e como ele é tratado?</p> <ul style="list-style-type: none">• O LCM é um tipo raro de linfoma não Hodgkin, que afeta principalmente homens com mais de 60 anos.• O tratamento inicial geralmente envolve quimioterapia, combinada ou não com imunoterapia.• O pirtobrutinibe pode ser um possível tratamento pra pessoas com LCM.
<p>Como este relatório foi feito?</p> <p>O relatório analisou as melhores evidências científicas disponíveis e avaliou os custos do medicamento, além do impacto financeiro para os planos de saúde caso ele seja disponibilizado.</p>
<p>Quais foram os principais resultados encontrados?</p> <p>Foram analisados dois estudos sem comparação, envolvendo 191 participantes. Os resultados mostraram que:</p> <ul style="list-style-type: none">• Após usar pirtobrutinibe, os pacientes viveram em média entre 15 e 23 meses e permaneceram sem progressão da doença por 5 a 9 meses.• Efeitos colaterais graves ocorreram em 38% dos pacientes, e quase todos (93%) tiveram algum efeito colateral.• A qualidade de vida aumentou, em média, 2,5 pontos numa escala de 0 a 100.• Cerca de 49% a 71% dos pacientes tiveram uma resposta objetiva, ou seja, tiveram uma redução mensurável do tumor de acordo com critérios padronizados. <p>Como os estudos não tiveram grupo de comparação, a certeza dos resultados é muito baixa. Isso significa que pesquisas futuras podem trazer dados diferentes e mudar o que sabemos sobre o tratamento. Essas incertezas precisam ser consideradas na tomada de decisão.</p> <p>Se o pirtobrutinibe for aprovado para uso nos planos de saúde, o custo adicional estimado será de cerca de R\$ 51,9 milhões em cinco anos, média de R\$ 10,4 milhões por ano, considerando que 70% a 90% dos pacientes usariam o medicamento nesse período.</p>

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

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.

A apresentação clínica do LCM pode variar amplamente, mas geralmente inclui sintomas que refletem o comprometimento do sistema linfático e órgãos adjacentes. Os pacientes podem apresentar linfonodos aumentados, frequentemente indolores, em várias regiões do corpo, como pescoço, axilas, virilha e região abdominal. Além disso, sintomas sistêmicos como febre persistente, sudorese noturna excessiva, fadiga, perda de peso não intencional e fraqueza podem estar presentes (21). À medida que a doença progride, podem ocorrer complicações relacionadas à invasão de órgãos extra nodais, como baço, fígado, trato gastrointestinal e medula óssea, levando ao surgimento de sinais e sintomas adicionais, como dor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia e alterações na função hematopoiética (21). A apresentação clínica do LCM pode ser insidiosa e inespecífica em estágios iniciais, o que pode levar a um diagnóstico tardio e desafios no gerenciamento da doença.

Os fatores de risco associados ao LCM ainda não são completamente compreendidos, mas alguns elementos têm sido identificados como potencialmente contribuintes para o desenvolvimento da doença. É importante lembrar que a idade avançada é um fator de risco significativo, e que acomete mais homens do que mulheres (14). A exposição a certos produtos químicos, como pesticidas e solventes (24), bem como infecções virais, como o vírus da hepatite C, também foram sugeridos como possíveis fatores de risco (22).

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 (2,6,12). 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 (6).

A incidência mundial aponta que 4% de todos os cânceres do mundo são atribuídos aos LNH, sendo que existe um aumento dessa taxa anualmente (13). Dos LNH, apenas 3 a 10% são atribuídos

aos LCM, e a incidência aumenta com a idade. Idade avançada é um fator de risco significativo, com a maioria dos casos diagnosticados em pessoas com mais de 60 anos (14). Além disso, o gênero masculino tem uma incidência maior de LCM em comparação com mulheres (14). No Brasil, estudos apontaram para uma idade maior que 60 anos no diagnóstico sendo a maioria dos casos em homens, numa proporção de 2,3/1 com relação às mulheres (1).

Com relação a prevalência, em 2011 um estudo brasileiro realizado em um centro do estado de São Paulo encontrou que 4,4% do total de LNH eram de pacientes com LCM (...). De acordo com Lynch e colaboradores, a incidência anual é de 1 caso a cada 200.000 pessoas (6). Essa prevalência está alinhada com dados de um estudo norte-americano que apresentou a tendência desse tipo de patologia desde 1995 até 2013 em que apresentam uma incidência de 0,91 a 1,01 por 100.000 pessoas anualmente (15).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, páginas 18 a 25].

Diagnóstico

O diagnóstico do LCM requer uma abordagem multidisciplinar e a combinação de várias técnicas. Inicialmente, os profissionais de saúde conduzem uma avaliação clínica minuciosa, levando em consideração os sintomas apresentados pelo paciente, como linfonodos aumentados, febre, sudorese noturna e perda de peso inexplicada. Investigações laboratoriais comuns de sangue periférico, imagens com PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons) ou TC (tomografia computadorizada) do pescoço, tórax, abdômen e pelve são realizados, e desempenham um papel crucial na identificação de anormalidades nos linfonodos, baço, fígado e outras áreas suspeitas de envolvimento linfomatoso. Além disso, são levados em consideração comorbidades associadas do paciente (22). 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).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, páginas 23 a 25].

5.2. Tratamento recomendado

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 (26).

A quimio imunoterapia é frequentemente o pilar inicial do tratamento, podendo ser administrada em diferentes regimes, como rituximabe associado a bendamustina, R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), ou regimes contendo citarabina ou mais intensivos, como o protocolo Hyper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona alternando com altas doses de metotrexato e altas doses de citarabina) (6). 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 (27). Os tratamentos considerados de primeira linha mencionados, são eficazes, porém apresentam efeitos colaterais da quimioterapia como mielossupressão prolongada, infecções, entre outros (22).

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 recidivantes 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 (12). 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 (28), acalabrutinibe(29) e zanubrutinibe, não sendo indicado usar iBTKs covalentes de forma sequencial no contexto de resistência/refratariedade a um deles.

Recentemente a agência regulatória dos Estados Unidos FDA (Food and Drug Administration), o EMA (European Medicines Agency) e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovaram o pirtobrutinibe para pacientes com LCM.

Outra terapia como o brexucabtagene autocel (anti-CD19 CAR-T) também foi aprovada para uso em pacientes previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia, incluindo inibidores covalentes da BTK. (...) O tratamento está aprovado pela ANVISA, porém ainda não há uma determinação definitiva sobre a obrigatoriedade de cobertura, conforme a decisão judicial da 10ª Vara

Cível Federal de São Paulo (ação anulatória 5037147- 80.2023.4.03.6100, que anulou a NT 3/2023 da ANS).

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, páginas 26 a 30].

6. TECNOLOGIA

6.1. Fluxograma da linha de cuidado

No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento do LCM está previsto na 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. Na Tabela 2 é apresentada a redação atual e a proposta para a DUT referente ao tratamento do LCM.

Tabela 2. 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 Nº 477, 2022).• Acalabrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior (RN Nº 537, 2022).• Zanubrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior (RN Nº <u>571</u>, 2023).
Proposta	<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 Nº 477, 2022).• Acalabrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior (RN Nº 537, 2022).• Zanubrutinibe: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior (RN Nº 571, 2023).• 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.

Fonte: elaboração própria.

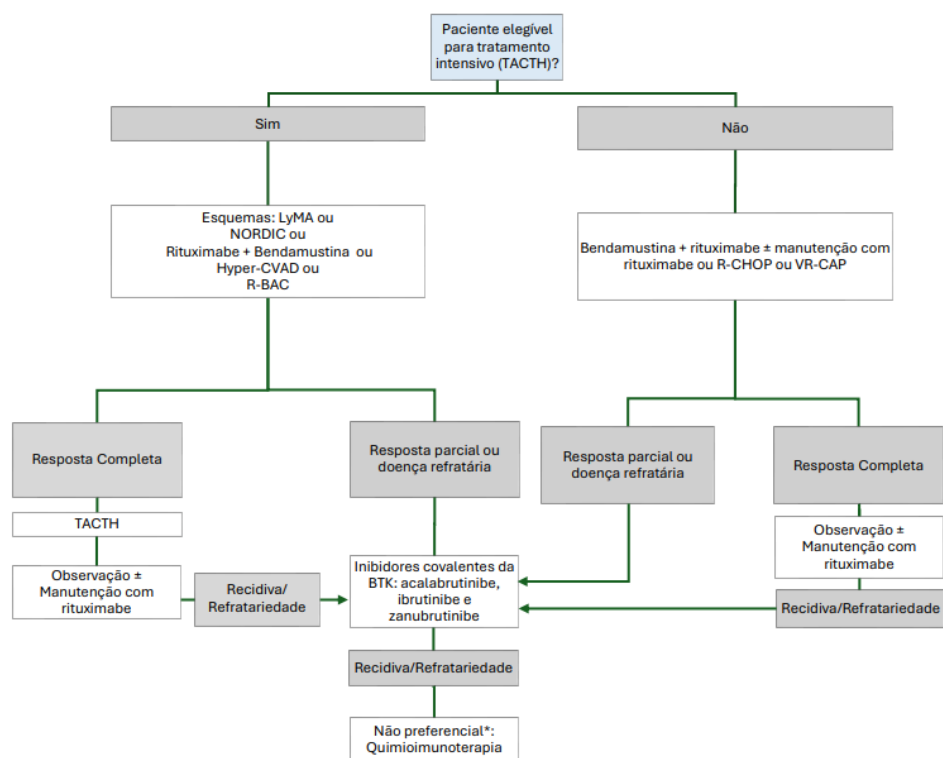
Nota: Acalabrutinibe, ibrutinibe e Zanubrutinibe são inibidores covalentes da BTK e seu uso em linhas prévias de tratamento é condição para a utilização de pirtobrutinibe, de acordo com a aprovação do medicamento pela ANVISA.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 31].

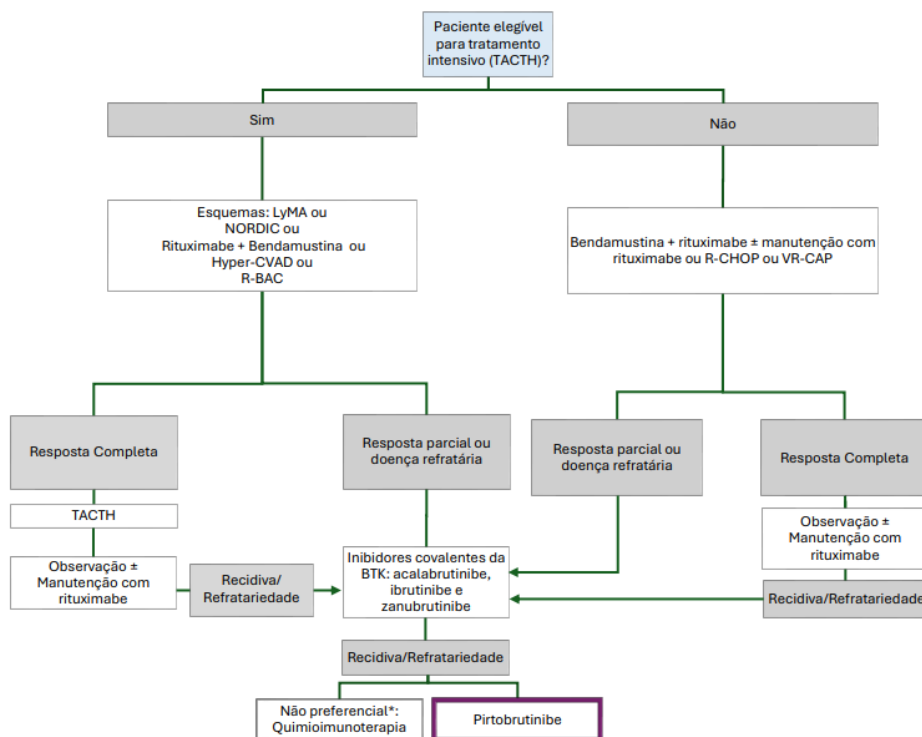
O PROPONENTE anexou dois fluxogramas da linha de cuidado de pacientes com linfoma de células do manto, a saber, a primeira referente ao cenário atual da Saúde Suplementar, e a segunda

referente ao cenário proposto. Ambas as figuras podem ser encontradas no anexo 20242000247_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde, e são copiadas abaixo.

Tratamento de pacientes com linfoma de células do manto | [Cenário atual](#)



Tratamento de pacientes com linfoma de células do manto | Cenário proposto



6.2. Descrição

O pirtobrutinibe é um medicamento sintético inibidor reversível não covalente da 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. O pirtobrutinibe se liga tanto ao BTK selvagem quanto ao BTK que abriga mutações em C481, levando à inibição da atividade da BTK. Em estudos não clínicos, o pirtobrutinibe inibiu a expressão de CD69 de células B mediada por BTK e inibiu a proliferação de células B malignas. O pirtobrutinibe mostrou inibição do crescimento tumoral dependente da dose e induziu regressão tumoral em modelos de xenoenxerto de camundongos com BTK selvagem e BTK com mutações em C481S.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 38]

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	MEDICAMENTO
2	Princípio ativo	Pirtobrutinibe
3	Nome comercial	Jaypirce®
4	Fabricante	Eli Lilly do Brasil LTDA
5	Detentor do registro	Eli Lilly do Brasil LTDA
6	Apresentação	Comprimido revestido com 50 mg, em embalagem de 30 comprimidos; Comprimido revestido com 100 mg, em embalagem de 60 comprimidos (Bula ANVISA - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600203)
7	Indicação aprovada na Anvisa	Em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com linfoma de células do manto (LCM) redicivante ou refratário que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK. (Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600203)
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	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. [20242000247_Formulário de Medicamento]
9	Posologia e forma de administração	A dose recomendada de JAYPIRCE é 200 mg uma vez ao dia, por via oral. (Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600203)
10	Patente / registro na ANVISA	Patente: BR 11 2018 012341 2 Registro: 112600203
11	Requisitos obrigatórios	Ter sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK. (Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600203)
12	Contraindicações	É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a pirtobrutinibe ou a qualquer um de seus componentes. (Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600203)
13	Precauções	<u>Infecções</u> : pode causar infecções graves, incluindo eventos fatais. As infecções de Grau ≥3 relatadas com mais frequência foram pneumonia, pneumonia por COVID-19, COVID-19, sepse e infecção do trato urinário.

		<p><u>Hemorragia:</u> pode causar eventos de sangramento, incluindo eventos fatais, com e sem trombocitopenia. a. Foram observados eventos de sangramento maiores de Grau 3 ou superior, incluindo hemorragia gastrointestinal e intracraniana em 2,2% dos pacientes. Eventos hemorrágicos de qualquer grau, incluindo contusão, petéquia, epistaxe e hematúria ocorreram em 34,3% dos pacientes. Ocorreram eventos hemorrágicos em pacientes com e sem terapia antiplaquetária ou anticoagulação concomitante.</p> <p><u>Citopenias:</u> pode causar citopenias de Grau 3 ou 4, incluindo neutropenia (19,7%), anemia (7,9%) e trombocitopenia (6,6%).</p> <p><u>Fibrilação ou flutter atrial:</u> pode causar fibrilação atrial e flutter atrial em 2,6% dos pacientes tratados, muitos com histórico de fibrilação atrial e/ou múltiplas comorbidades cardiovasculares.</p> <p><u>Segundas neoplasias primárias:</u> pode causar segundas neoplasias primárias ocorreram em 6,6% pacientes tratados, sendo os tipos mais frequentes os cânceres de pele não melanoma.</p> <p><u>Gravidez:</u> não pode ser usado durante a gravidez, e mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento.</p> <p><u>Lactação:</u> não existem dados sobre a presença de pirtobrutinibe no leite humano, tampouco dados sobre seus efeitos no lactente ou na produção de leite.</p> <p><u>Fertilidade:</u> aconselhar as mulheres com potencial reprodutivo a usar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por 1 mês após a última dose de pirtobrutinibe. Este não é recomendado a mulheres férteis que não usam métodos contraceptivos.</p> <p><u>Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:</u> tem pouca ou nenhuma influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, fadiga e tontura foram relatadas em alguns pacientes tomando pirtobrutinibe, e os pacientes que apresentarem esses sintomas devem ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600203)</p>
14	Eventos adversos	<p>Na população de linfoma de células do manto, as reações adversas mais comuns, foram fadiga (29%), dor musculoesquelética (27%), diarreia (19%), edema (18%), dispneia (17%), pneumonia (16%) e equimose (16%). As reações adversas clinicamente relevantes (frequência <10%) incluem alterações na visão (6,3%), alterações na memória (7%), dor de cabeça (5,5%), infecção do trato urinário (5,5%), fibrilação atrial ou flutter (3,9%), infecção por herpes vírus (2,3%), neutropenia febril (1,6%) e síndrome de lise tumoral (0,8%).</p> <p>As anormalidades laboratoriais de grau 4 que ocorreram em >5% dos pacientes incluíram diminuição de neutrófilos (10%), diminuição de plaquetas (7%) e diminuição de linfócitos (6%).</p>

		<p>O uso concomitante de JAYPIRCE com substratos sensíveis à P-gp (digoxina), CYP2C8 (repaglinida), BCRP (rosuvastatina), CYP2C19 ou CYP3A aumentou suas concentrações plasmáticas, o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas a esses substratos para medicamentos sensíveis a alterações mínimas na concentração. Deve-se seguir as recomendações para substratos sensíveis à CYP2C8, CYP2C19, CYP3A, P-gp ou BCRP fornecidas nas bulas aprovadas desses medicamentos.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600203)</p>
--	--	---

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Não há comentários adicionais.

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de pareceres técnico-científicos (PTC)².

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

- (x) Revisão sistemática.
- () Parecer técnico-científico (PTC).
- () Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há.

7.1. Pergunta estruturada

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?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Componente	PROONENTE	PARECERISTAS
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)	Idem
Intervenção (tecnologia)	Pirtobrutinibe	Idem
Comparador	Tratamento padrão no Brasil (químio imunoterapia)	Quimioterapias disponíveis na saúde suplementar
Desfechos (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva (TRO) • Duração de resposta (DDR) • Sobrevida livre de progressão (SLP) • Sobrevida global (SG) • Desfechos de segurança <ul style="list-style-type: none"> ○ eventos adversos ○ taxa de descontinuação 	<i>Primários:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão • Eventos adversos graves <i>Secundários</i> <ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer eventos adversos • Qualidade de vida • Taxa de resposta completa
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, de qualquer fase do desenvolvimento da tecnologia, e estudos observacionais de segurança e efetividade (evidência de mundo real)	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)

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO
<ul style="list-style-type: none"> Os PARECERISTAS propuseram a separação do desfecho de segurança em eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, sendo eventos adversos graves um desfecho primário devido à sua relevância clínica.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Critérios	PROponente	PARECERISTAS
Inclusão (PICOS)	<p>“Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamento em pacientes adultos com linfoma de células do manto que já tenham sido submetidos à, no mínimo, duas linhas de terapia, sendo que uma delas deve ter sido um iBTK; Tratamento com pirtobrutinibe; Avaliação de pelo menos um dos desfechos de eficácia e/ou segurança de interesse; Ensaio clínico e de mundo real, sendo publicações em texto completo ou resumos de congressos;” <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 40].</p>	<p>P (população): 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)</p> <p>I (intervenção): pirtobrutinibe</p> <p>C (comparadores): quimioterapias disponíveis na saúde suplementar</p> <p>O (desfecho):</p> <p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Quaisquer eventos adversos Qualidade de vida Taxa de resposta completa Taxa de resposta tumoral completa <p>S (desenhos de estudos): ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes,</p>

		seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso- controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)
Exclusão (PICOS)	“Estudos que não satisfizeram os critérios de elegibilidade citados acima, com relação à população, intervenções, desfechos avaliados e desenho do estudo, foram excluídos.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 40].	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
Outros critérios	“Não houve restrições de data ou idioma de publicação.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 40].	Idem

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade	
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE considerou desfechos substitutos como primários (taxa de resposta objetiva e duração de resposta), antes de desfechos clinicamente mais relevantes como a sobrevida global. 	

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	PROPONENTE	27
	#1 "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh] OR "Lymphoma, Mantle Cell" OR "Lymphomas, Mantle-Cell" OR "Mantle-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Poorly-Differentiated" OR "Lymphoma, Small-Cell, Centrocytic" OR "Mantle-Cell Lymphoma" OR "Mantle Cell Lymphoma" OR "Mantle-Zone Lymphoma" OR "Lymphoma, Mantle-Zone" OR "Lymphomas,	referências [22/07/2024]

	Mantle-Zone" OR "Mantle Zone Lymphoma" OR "Mantle-Zone Lymphomas" OR "Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" OR "Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly-Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated" OR "Lymphoma, Centrocytic Small-Cell" OR "Centrocytic Small-Cell Lymphoma" OR "Centrocytic Small-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Centrocytic Small Cell" OR "Lymphomas, Centrocytic Small-Cell" OR "Small-Cell Lymphoma, Centrocytic" OR "Small-Cell Lymphomas, Centrocytic" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate" #2 "pirtobrutinib"[Supplementary Concept] OR "pirtobrutinib" #3 #1 AND #2	
	PARECERISTAS	30
	#1 "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh] OR (Lymphoma, Mantle Cell) OR (Lymphomas, Mantle-Cell) OR (Mantle-Cell Lymphomas) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly-Differentiated) OR (Mantle-Zone Lymphoma) OR (Lymphoma, Mantle-Zone) OR (Lymphomas, Mantle-Zone) OR (Mantle Zone Lymphoma) OR (Mantle-Zone Lymphomas) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Poorly-Differentiated) OR (Lymphoma, Small-Cell, Centrocytic) OR (Mantle-Cell Lymphoma) OR (Mantle Cell Lymphoma) OR (Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated) OR (Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated) OR (Lymphoma, Centrocytic Small-Cell) OR (Centrocytic Small-Cell Lymphoma) OR (Centrocytic Small-Cell Lymphomas) OR (Lymphoma, Centrocytic Small Cell) OR (Lymphomas, Centrocytic Small-Cell) OR (Small-Cell Lymphoma, Centrocytic) OR (Small-Cell Lymphomas, Centrocytic) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate)	[11/02/2025]

	#2 "pirtobrutinib" [Supplementary Concept] OR pirtobrutinib OR (LOXO-305) OR (LOXO305) OR (Jaypirca) OR (LY-3527727) OR (LY3527727) OR (RXC-005) #3 #1 AND #2	
Biblioteca Cochrane	PROPONENTE	5 referências [22/07/2024]
	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees #2 Pirtobrutinib #3 #1 AND #2	
	PARECERISTAS	17 [11/02/2025]
	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees #2 (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Poorly-Differentiated) OR (Lymphoma, Mantle-Zone) OR (Lymphomas, Mantle-Cell) OR (Lymphoma, Centrocytic Small-Cell) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly-Differentiated) OR (Mantle-Zone Lymphoma) OR (Lymphoma, Small-Cell, Centrocytic) OR (Mantle-Cell Lymphomas) OR (Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated) OR (Small-Cell Lymphoma, Centrocytic) OR (Lymphomas, Centrocytic Small-Cell) OR (Lymphomas, Mantle-Zone) OR (Centrocytic Small-Cell Lymphomas) OR (Mantle Zone Lymphoma) OR (Lymphoma, Mantle Cell) OR (Centrocytic Small-Cell Lymphoma) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated) OR (Small-Cell Lymphomas, Centrocytic) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly Differentiated) OR (Mantle Cell Lymphoma) OR (Mantle-Zone Lymphomas) OR (Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated) OR (Lymphoma, Centrocytic Small Cell) OR (Mantle-Cell Lymphoma) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate) #3 pirtobrutinib #4 (LOXO-305) OR (LOXO305) #5 Jaypirca #6 (LY-3527727) OR (LY3527727) OR (RXC-005) #7 #3 OR #4 OR #5 OR #6	

	#8 #1 OR #2 #9 #7 AND #8	
Embase	PROPONENTE	128
	#1 'mantle cell lymphoma'/exp #2 'pirtobrutinib'/exp #3 #1 AND #2	referências [22/07/2024]
	PARECERISTAS	100
	#1 'mantle cell lymphoma'/exp OR ('lymphoma, mantle cell') OR ('lymphomas, mantle-cell') OR ('mantle-cell lymphomas') OR ('lymphocytic lymphoma, diffuse, poorly differentiated') OR ('lymphocytic lymphoma, diffuse, poorly-differentiated') OR ('mantle-zone lymphoma') OR ('lymphoma, mantle-zone') OR ('lymphomas, mantle-zone') OR ('mantle zone lymphoma') OR ('mantle-zone lymphomas') OR ('lymphoma, lymphocytic, diffuse, intermediate differentiated') OR ('lymphoma, lymphocytic, diffuse, poorly-differentiated') OR ('lymphoma, small-cell, centrocytic') OR ('mantle-cell lymphoma') OR ('mantle cell lymphoma') OR ('diffuse lymphocytic lymphoma, poorly-differentiated') OR ('diffuse lymphocytic lymphoma, poorly differentiated') OR ('lymphoma, centrocytic small-cell') OR ('centrocytic small-cell lymphoma') OR ('centrocytic small-cell lymphomas') OR ('lymphoma, centrocytic small cell') OR ('lymphomas, centrocytic small-cell') OR ('small-cell lymphoma, centrocytic') OR ('small-cell lymphomas, centrocytic') OR ('lymphoma, lymphocytic, intermediate') #2 'jaypirca'/exp OR 'jaypirca' OR 'loxo 305'/exp OR 'loxo 305' OR 'loxo305'/exp OR 'loxo305' OR 'ly 3527727'/exp OR 'ly 3527727' OR 'ly3527727'/exp OR 'ly3527727' OR 'redx 08608'/exp OR 'redx 08608' OR 'redx08608'/exp OR 'redx08608' OR 'rxco05'/exp OR 'rxco05' OR 'rxco05'/exp OR 'rxco05' OR 'pirtobrutinib'/exp OR 'pirtobrutinib' OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro	referências [11/02/2025]

	<p>2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoro 2 propanyl) 1h pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoro 2 propanyl) 1h pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoro 2 propanyl) pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoro 2 propanyl) pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoro 2 propyl) 1h pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoro 2 propyl) 1h pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoro 2 propyl) pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoro 2 propyl) pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoropropane 2 yl) 1h pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoropropane 2 yl) 1h pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoropropane 2 yl) pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzamido) methyl] phenyl] 1 (1, 1, 1 trifluoropropane 2 yl) pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 1 methylethyl) 1h pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 1 methylethyl) 1h pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 1 methylethyl) 4 pyrazolecarboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 1 methylethyl) 4 pyrazolecarboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5</p>	
--	---	--

	<p>fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 1 methylethyl) 4 (1h) pyrazolecarboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 1 methylethyl) 4 (1h) pyrazolecarboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 1 methylethyl) pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 1 methylethyl) pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 2 propanyl) 4 pyrazolecarboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 2 propanyl) 4 pyrazolecarboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 2 propanyl) 4 (1h) pyrazolecarboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoro 2 propanyl) 4 (1h) pyrazolecarboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoroisopropyl) 1h pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoroisopropyl) 1h pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoroisopropyl) 4 pyrazolecarboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoroisopropyl) 4 pyrazolecarboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoroisopropyl) 4 (1h) pyrazolecarboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoroisopropyl) 4 (1h) pyrazolecarboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoroisopropyl) pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2,</p>	
--	--	--

	<p>2, 2 trifluoroisopropyl) pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoropropan 2 yl) 1h pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoropropan 2 yl) 1h pyrazole 4 carboxamide' OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoropropan 2 yl) pyrazole 4 carboxamide'/exp OR '5 amino 3 [4 [[(5 fluoro 2 methoxybenzoyl) amino] methyl] phenyl] 1 (2, 2, 2 trifluoropropan 2 yl) pyrazole 4 carboxamide'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
BVS (exceto Medline)	PROPONENTE	27
	<p>#1 (lymphoma, mantle-cell)</p> <p>#2 (pirtobrutinib)</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	referências [22/07/2024]
	PARECERISTAS	2 referências
	<p>"pirtobrutinib" OR "LOXO-305" OR "LOXO305" OR "Jaypirca" OR "LY-3527727" OR "LY3527727" OR "RXC-005" AND db:("IBECS") AND instance:"regional"</p>	[11/02/2025]

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Fonte	PROPONENTE	PARECERISTAS
Busca manual	<p>“As listas de referências de revisões sistemáticas de interesse, identificadas na busca na literatura, também foram revisadas.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 40]</p>	<p>Busca manual</p> <p>0 referências</p> <p>[11/02/2025]</p>

ClinicalTrials.gov	Não realizada.	Intervention: “pirtobrutinib” OR “LOXO-305” OR “LOXO305” OR “Jaypirca” OR “LY-3527727” OR “LY3527727” OR “RXC-005” 45 referências [12/02/2025]
WHO/ICTRP	Não realizada.	Intervention: (pirtobrutinib) OR (LOXO-305) OR (LOXO305) OR (Jaypirca) OR (LY-3527727) OR (LY3527727) OR (RXC-005) Recruitment: ALL 52 referências [11/02/2025]
Literatura cinzenta (DANS EASY Archive)	Não realizada.	“pirtobrutinib” OR “LOXO-305” OR “LOXO305” OR “Jaypirca” OR “LY-3527727” OR “LY3527727” OR “RXC-005” 0 referências [11/02/2025]
Anais de congresso	Não realizada.	Realizada 0 referências [11/02/2025]

DANS: Data Archiving and Networked Services; WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<ul style="list-style-type: none"> Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção, inclusive sinônimos encontrados no Drug Bank. Os PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS e uma busca por resumos de congresso e em bases de registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>⁴. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do relatório de análise crítica.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Seleção de estudos			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Plataforma	<p>" O programa EndNote 20 (EndNote 20, Thomson Reuters, Nova Iorque, EUA) foi utilizado para organização, seleção e arquivamento das referências. Após a remoção de duplicatas, os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos utilizando o gerenciador de referências Rayyan QCRI"</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 41]</p>	Adequado	<p>Rayyan</p> <p>https://rayyan.ai/users/sign_in</p>
Revisores envolvidos	<p>"O processo completo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes"</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 42]</p>	Adequado	Dois revisores de modo independente.
Resolução divergências	<p>"com discrepâncias sendo resolvidas por um terceiro revisor."</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 42]</p>	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS

Organização dos dados	<p>“Primeiramente, os artigos incluídos foram apresentados em tabelas de características dos estudos.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 42]</p>	Adequado	Formulário padronizado em Microsoft Word®
Revisores envolvidos	<p>"Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor."</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 42]</p>	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Não citado.	Inadequado	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE utilizou plataformas adequadas para as etapas de seleção dos estudos e extração dos dados. O processo de seleção foi realizado por dois revisores de forma independente e o de extração foi realizada por um revisor e conferida por outro. O processo de solução de divergências foi apresentado para seleção, mas não para extração. Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (Rayyan) e extração dos dados (Word) e realizaram as duas etapas em duplicata. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

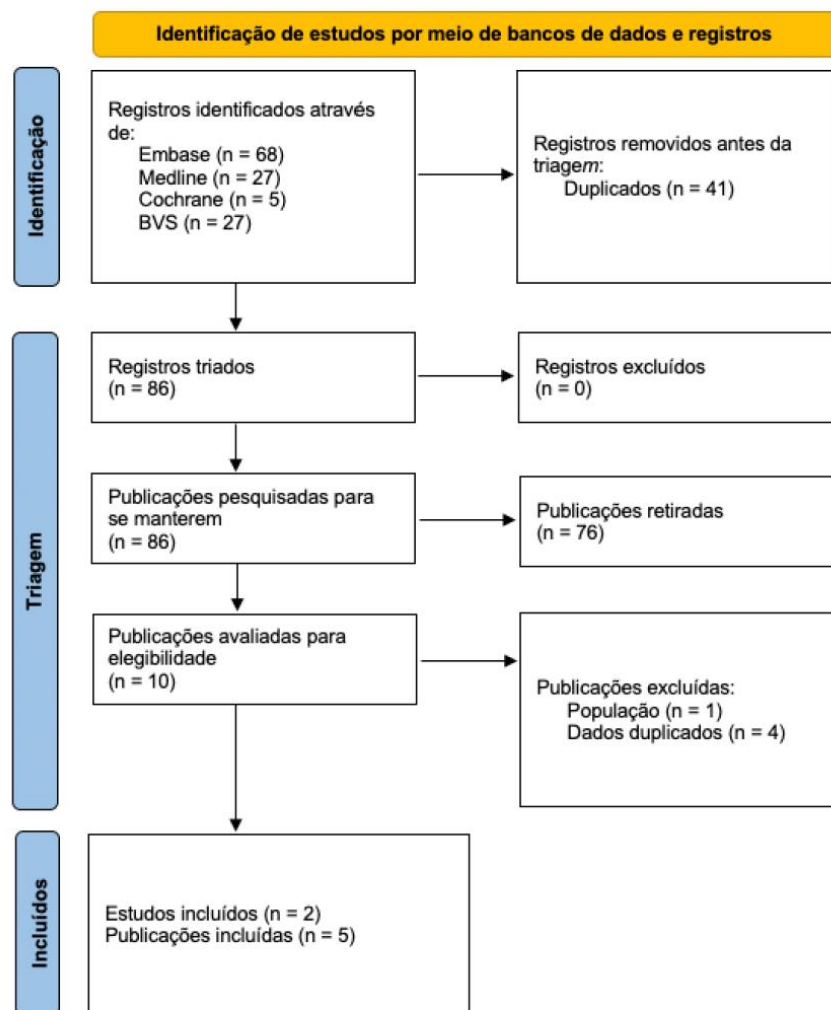
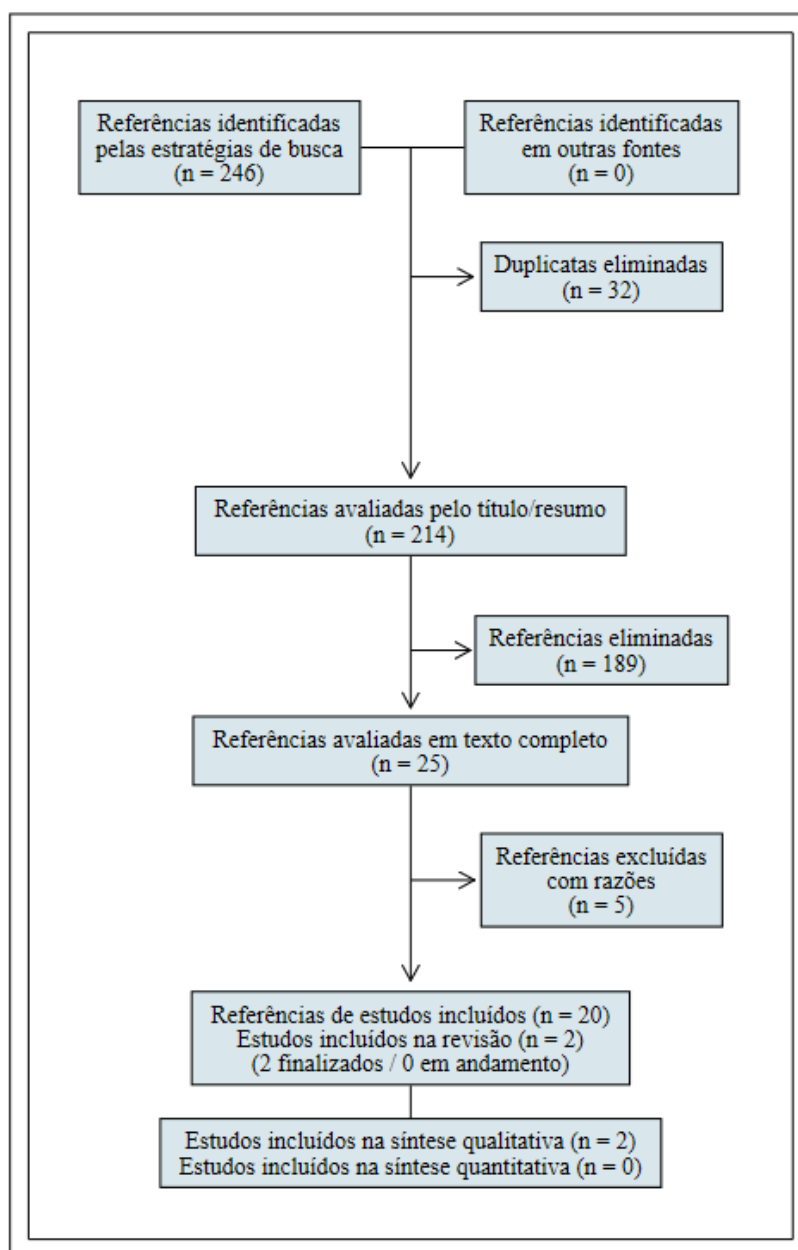


Figura 5: Fluxograma de inclusão dos estudos.

Fonte: Adaptado de Page et al 2021.(37)

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



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

- No fluxograma dos PARECERISTAS, destaca-se que foram incluídos 2 estudos completos (19 referências do estudo BRUIN⁵ e 1 referência do estudo Song, 2023⁶), totalizando 20 referências de 2 estudos.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
Coombs et al 2023. Patient-Reported Outcomes (PROs) Among Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) Receiving Pirtobrutinib: Analysis from the BRUIN Phase 1/2 Study	População diferente do pesquisado.
Lewis et al 2023. Pirtobrutinib efficacy in covalent BTK-inhibitor pre-treated relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Extended follow-up from BRUIN	Duplicata com os mesmos dados de outra publicação incluída (Wang et al 2023).
Shah et al 2023. Pirtobrutinib in covalent btk-inhibitor pre-treated mantle cell lymphoma: updated results and subgroup analysis from the phase 1/2 bruin study with 2 years of survival follow-up	Duplicata com os mesmos dados de outra publicação incluída (Wang et al 2023).
Wang et al 2022. Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK-Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study	Duplicata com os mesmos dados de outra publicação incluída (Wang et al 2023).
Pareceristas	
Estudo ⁷	Razão para exclusão
NCT04662255 ^{7.a}	População não adequada à pergunta do relatório. Os pacientes devem ser iBTK naive.

Coombs 2023 ^{7.b}	População não adequada à pergunta do relatório. Refere-se a toda a população do estudo BRUIN, sem estratificação para LCM.
Muehlenbein 2023 ^{7.c}	População não adequada à pergunta do relatório. Refere-se a toda a população do estudo BRUIN, sem estratificação para LCM.
Shah 2025 ^{7.d}	População não adequada à pergunta do relatório. Refere-se a toda a população do estudo BRUIN, sem estratificação para LCM.
EUCT number: 2023-507695-52-00 ^{7.e}	População errada. Critério de exclusão: tratamento anterior com iBTK aprovado ou em fase de investigação.

Legenda: iBTK = inibidor de tirosina quinase de Bruton; LCM = linfoma de células de manto.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE excluiu estudos pois "possuíam os mesmos dados de outra publicação incluída (Wang et al., 2023)". Deduz-se que o PROPONENTE optou por não contabilizar publicações semelhantes. Cabe destacar que os PARECERISTAS recuperaram 19 publicações referentes ao estudo BRUIN, sendo somente 2 de textos completos. • Destaca-se que o PROPONENTE incluiu 4 publicações do estudo BRUIN⁵, a saber, o estudo pivotal Mato 2021^{5.d} (população com tumores malignos de células B, com estratificação para linfoma de células do manto), o estudo de Aydilek 2024⁸ (população em uso compassivo de pirtobrutinibe), o estudo Wang 2023^{8.q} (seguimento de 6 e 12 meses) e o estudo de Cohen 2024^{5.s} (seguimento de 24 meses). A quinta publicação é um resumo de um estudo⁶ de fase II que está em andamento na China e ainda não tem publicação completa. • O estudo Aydilek 2024⁸ foi incluído pelo PROPONENTE, porém excluído pelos PARECERISTAS na fase de triagem por se tratar de um estudo retrospectivo de pacientes que receberam uso compassivo de pirtobrutinibe.

- Os PARECERISTAS optaram por incluir todas as referências recuperadas sobre o ensaio de fase 1/2 BRUIN⁵, esclarecendo que se referem ao mesmo estudo e extraindo os resultados relacionados aos desfechos primários e secundários listados, conforme os períodos de seguimento (6, 12 e 24 meses). No estudo de BRUIN foi permitido um aumento de até 150 pacientes adicionais, distribuídos entre todas as coortes de dose. 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.

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente	
Estudo	PICO
O PROPONENTE não relatou ter feito busca por estudos em andamento.	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Não foram encontrados estudos em andamento com a população de interesse.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE não realizou buscas por estudos em andamento. Já os PARECERISTAS realizaram buscas na base de registros de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁴, além de busca na base International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do RAC.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relata a inclusão de cinco publicações, sendo que quatro se tratavam do estudo pivotal do pirtobrutinibe (BRUIN⁵) e a quinta publicação é um resumo⁶ de um estudo de fase II que está em andamento na China (Song, 2023⁶) e ainda não tem publicação completa.

Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (estudo BRUIN, NCT03740529), porém identificaram 19 referências relatando os dados deste ECR⁵. Dentre estas publicações, foram descritos os resultados do estudo pivotal com acompanhamento de 6 meses (Mato 2021^{5.d}), de uma publicação apresentando dados de seguimento de 12 meses (Wang 2023^{5.q}), e de um resumo de congresso com o seguimento de 24 meses (Cohen 2024^{5.s}). Assim, destaca-se que o mesmo estudo foi alvo de múltiplas publicações ao longo dos anos (2 estudos completos e 18 resumos de congresso). Da mesma forma, os PARECERISTAS também incluíram o resumo de Song 2023⁶ (NCT04849416), cujo estudo completo ainda não está disponível.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 5. Características gerais e principais resultados dos estudos incluídos.

Autor e ano	N part	Idade, mediana (IQR)	Terapia prévia com iBTK, n (%)	Seguimento, mediana (IQR)	TRO, % (95%IC)	Eficácia			MRO, n (%)	Tempo para resposta em meses, mediana (IQR)	Segurança	
						DDR em meses, mediana (95%IC)	SLP em meses, mediana (95%IC)	SG em meses, mediana (95%IC)			EAs mais frequentes	EAs grau ≥3
BRUIN (NCT03740529)												
Mato et al 2021 (43)	61	69 (63-75)	57 (93%)	6 meses (3-9)	52% (38-65)	.	.	.			Não foram reportados de forma separada para os pacientes com LCM.	
Wang et al 2023 (44)	Eficácia: 90	70 (46-87)	90 (100%)	12 meses	57,8% (46,9-68,1)	21,6 (7,5-NR)	7,4 (5,3-12,5)	NR (14,8-NR)	Resposta completa: 18 (20%)	1,8 (1,0-7,5)	Fadiga (29,9%)	Infecção (17,1%)
	Segurança: 164								Resposta parcial: 34 (37,8%)		Diarreia (21,3%)	Relacionado ao tratamento: infrequentes, o mais comum foi neutropenia (8,5%).
											Dispneia (16,5%) Anemia (17%)	
Cohen et al 2024 (41)	Eficácia: 90	70 (46-88)	90 (100%)	24 meses	49,3% (41,1-57,6)	21,6 (9,2-27,2)	5,6 (5,3-9,2)	23,5 (17,1-NE)	Resposta completa: 14 (15,8%)	.	Fadiga (31,9%)	Neutropenia (13,3%)
(resumo)	Segurança: 166								Resposta parcial: 30 (33,6%)		Diarreia (22,3%)	
											Dispneia (17,5%)	

CUP

Aydilek et al 2024 (42)	10	72	10 (100%)	8,6 meses	70% (34,8-93,3)	NR (2,37-NR)	NR (2,56-NR)	NR (2,73-NR)	Resposta completa: 1(10%)	.	Hemorragia (20%)	0
						Estimada 12 meses: 71,4%	Estimada 12 meses: 56%		Resposta parcial: (60%)			

S/N (NCT04849416)

Song et al 2023 (45)	Eficácia: 28	28 (100%)	71,4% (51,3-86,8)	66,02% (39,29-83,14) aos 6 meses	9,43 (5,32-NE)	15,47 (8,67-NE)	Resposta completa: 4 (14,3%)	.	Contagem de neutrófilos (40,2%)	Contagem de neutrófilos (25,3%)
(resumo)	Segurança: 87						Resposta parcial: 16 (57,1%)		Anemia (31%)	Aumento bilirrubina (23%)

Legenda: DDR: duração da resposta; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; iBTK: Inibidor de BTK; MRO: melhor resposta objetiva; NE: não estimável; NR: não reportado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva.
Fonte: elaboração própria.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	BRUIN ⁵ [NCT03740529]	Song, 2023 ⁶ [NCT04849416]
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)	Song, 2023 ⁶
País, cenário	37 locais em oito países Contexto: hospitais comunitários, centros médicos acadêmicos	China
Desenho	Estudo clínico de fase 1/ 2 <i>open label</i> , não randomizado, braço único	Ensaio clínico de fase 2, <i>open label</i> , braço único
População (n)	<p><u>Mato 2021^{5,d}</u>: 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)</p> <p>Nº linhas de terapia prévias: 3 (IQR: 2 – 4)</p> <p>93% receberam um inibidor de iBTK previamente, 98% receberam um anti-CD20, e 92% receberam quimioterapia</p> <p><u>Wang 2023^{5,q}</u>: Pacientes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, além de outros tumores malignos de</p>	<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 sem histórico de tratamento anterior. (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>

	<p>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)</p> <p>N= 164 (segurança)</p> <p>Idade: mediana 70 anos (IQR: 46 – 87), análise de eficácia</p> <p>Nº linhas de terapia prévias: 3 (IQR: 1 – 8), análise de eficácia</p> <p><u>Cohen, 2024^{5,5}</u>: Pacientes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, que foram previamente tratados com iBTK (n=152)</p> <p>Idade: mediana 70 anos (IQR: 46 – 88)</p> <p>Nº linhas de terapia prévias: 3 (IQR: 1 – 9)</p>	
Intervenção	<p>Fase 1: Pirtobrutinibe em escalonamento de doses de 25 a 300mg 1x/dia</p> <p>Fase 2 (expansão): Pirtobrutinibe em dose recomendada de 200mg 1x/dia</p> <p>Via oral, 1x/dia em ciclos de 28 dias</p>	Pirtobrutinibe em dose diária de 200 mg
Comparador	Nenhum	Nenhum

Desfechos e time point de avaliação	<p>Primário: taxa de resposta objetiva (ORR)</p> <p>Secundárias: melhor resposta global (BOR), duração da resposta (DOR), sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida global (OS) e segurança</p> <p><u>Duração média de terapia 5,2 meses (variação de 0,2 – 33,7)</u></p> <p><u>Seguimento:</u></p> <p>Mato 2021^{5.d}: 6 meses</p> <p>Wang 2023^{5.q}: 12 meses</p> <p>Cohen 2024^{5.s}: 24 meses</p>	<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	<p>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).</p> <p>Todos continuaram tratamento até progressão da doença, eventos adversos inaceitáveis ou outras razões para descontinuação.</p>	<p>Todos continuaram tratamento até progressão da doença, eventos adversos inaceitáveis ou outras razões para descontinuação.</p>
Financiamento	<p>Loxo Oncology, uma filial da Eli Lilly and Company</p>	<p>Eli Lilly and Company</p>

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE identificou 4 referências relacionadas ao estudo BRUIN (NCT03740529), estudo clínico fase 1/ 2, open label, multicêntrico: Cohen 2024^{5.s}; Aydilek 2024⁸; Mato 2021^{5.d}; e Wang 2023^{5.q}.
- Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico que o PROPONENTE, BRUIN (NCT03740529)⁵. Entretanto, encontrou-se 19 referências, duas com texto completo (Mato 2021^{5.d}; Wang 2023^{5.q}) e 17 resumos de congresso, todos referenciados no presente RAC.
- O BRUIN foi um estudo que avaliou pacientes com tumores malignos de células B e que receberam pelo menos 2 linhas prévias de terapia. Foi permitida a inclusão de pacientes com uso de anticoagulantes concomitantes (exceto varfarina), agentes antiplaquetários e pacientes com fibrilação atrial controlada no momento da entrada no estudo. Pacientes eram elegíveis independentemente do status de mutação de BTK C481.
- De acordo com a população de interesse do presente RAC, foi possível observar 3 pontos no tempo:
 - 6 meses: 61 pacientes na população de segurança e 56 pacientes na população de eficácia, com idade mediana de 69 anos (IQR: 63 – 75);
 - 12 meses: 90 pacientes na população de eficácia, com idade mediana de 70 anos (IQR: 46 – 87); e,
 - 24 meses: 152 pacientes, com idade mediana de 70 anos (IQR: 46 – 88).
- O estudo foi financiado pela Loxo Oncology, empresa subsidiária da Eli Lilly.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados dos estudos incluídos nas páginas 47 a 52 do documento 20242000247_PTC - Revisão Sistemática.

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Tabela 7. Dados de eficácia do pirtobrutinibe em pacientes com LCM e uso de iBTK covalente prévio (BRUIN).

Resposta	LCM com iBTK covalente prévio (N=90)
Taxa de resposta objetiva, % (IC 95%)	57,8 (46,9-68,1)
Melhor resposta global, n (%)	
Resposta completa	18 (20,0)
Resposta parcial	34 (37,8)
Doença estável	14 (15,6)
Doença progressiva	15 (16,7)
Não avaliável	9 (10,0)
Duração da resposta	
Pacientes com resposta, n	52
Pacientes com dados censurados, n (%)	33 (63,5)
DDR em meses, mediana (IC 95%)	21,6 (7,5-NR)
Tempo de acompanhamento em meses, mediana	11,9
Sobrevida livre de progressão	
Pacientes com dados censurados, n (%)	45 (50,0)
SLP em meses, mediana (IC 95%)	7,4 (5,3-12,5)
Tempo de acompanhamento em meses, mediana	9,2
Sobrevida global	
Pacientes com dados censurados, n (%)	60 (66,7)
SG em meses, mediana (IC 95%)	NR (14,8-NR)
Tempo de acompanhamento em meses, mediana	16,6

Legenda: IBTK: inibidor tirosina quinase de Bruton; DDR: duração da resposta; LCM: linfoma de células do manto; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Fonte: adaptado de Wang et al 2023.(44)

Tabela 8. Eventos adversos que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes com LCM incluídos na população de segurança (BRUIN).

EA	EAET (≥10%), n (%)		EART, n (%)	
	Qualquer grau	Grau ≥3	Qualquer grau	Grau ≥3
Fadiga	49 (29,9)	4 (2,4)	34 (20,7)	4 (2,4)
Diarreia	35 (21,3)	0	20 (12,2)	0
Dispneia	27 (16,5)	3 (1,8)	15 (9,1)	1 (0,6)
Contusão	24 (14,6)	0	16 (9,8)	0
Anemia	21 (12,8)	8 (4,9)	10 (6,1)	4 (2,4)
Dor nas costas	21 (12,8)	2 (1,2)	2 (1,2)	0
Tosse	20 (12,2)	0	10 (6,1)	0
Pirexia	19 (11,6)	0	6 (3,7)	0
Constipação	18 (11,0)	0	3 (1,8)	0
Nausea	18 (11,0)	0	7 (4,3)	0
Pneumonia	17 (10,4)	14 (8,5)	5 (3,0)	4 (2,4)
Mialgia	17 (10,4)	0	14 (8,5)	0
EAs de interesse especial				
Infecções	59 (36,0)	28 (17,1)	24 (14,0)	5 (3,0)
Sangramento	45 (27,4)	6 (3,7)	26 (15,9)	1 (0,6)
Trombocitopenia	24 (14,6)	11 (6,7)	2 (1,2)	0
Neutropenia	23 (14,0)	22 (13,4)	15 (9,1)	14 (8,5)
Hematoma	27 (16,5)	0	19 (11,6)	0
Hemorragia	25 (15,2)	6 (3,7)	11 (6,7)	1 (0,6)
Fibrilação atrial	6 (3,7)	2 (1,2)	1 (0,6)	0

Legenda: EA: evento adverso; EAET: evento adverso emergente do tratamento; EART: evento adverso relacionado ao tratamento.

Fonte: adaptado de Wang et al 2023.(44)

Tabela 9. Achados de eficácia (Song et al 2023).

	Primeira análise (N=28)	Segunda análise (N=35)
TRO	71,4% (IC 95%: 51,3-86,8)	62,9% (IC 95%: 44,9-78,5)
DDR – 6 meses	66,02%	64,45%
SLP	9,43 meses	.
SG	15,47 meses	.

Legenda: DDR: duração da resposta; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva.

Fonte: elaboração própria, dados adaptados de Song et al 2023.(45)

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Qualidade de vida	Taxa de resposta objetiva
BRUIN⁵ (Mato 2021 ^{5.d} ; Wang 2023 ^{5.q} ; Cohen 2024 ^{5.s})	Avaliado por comitê independente <u>6 meses:</u> não relatado <u>12 meses:</u> a mediana de SG em meses, valor não alcançado (IC 95%: 14,8 - não alcançado), 60 pacientes contribuíram para esse desfecho. <u>24 meses:</u> a mediana de SG em meses foi de 23,5 (IC 95%: 17,1 - não alcançado).	Avaliado por comitê independente <u>6 meses:</u> não relatado <u>12 meses:</u> a mediana de_SLP em meses foi de 7,4 (IC 95%: 5,3 – 12,5), 45 pacientes contribuíram para esse desfecho. <u>24 meses:</u> a mediana de SLP em meses foi de 5,6 (IC 95%: 5,3 – 9,2).	Não relatado.	Avaliado por comitê independente <u>6 meses:</u> TRO = 52% (IC 95%: 38 – 66), 52 pacientes que fizeram uso prévio de pelo menos um iBTK contribuíram para esse desfecho. <u>12 meses:</u> TRO = 57,8% (IC 95%: 46,9 – 68,1), 90 pacientes previamente tratados com iBTK contribuíram para esse desfecho. <u>24 meses:</u> TRO = 49,3% (IC 95%: 41,1 – 57,6), 152 pacientes previamente tratados com iBTK contribuíram para esse desfecho.

Song, 2023 ⁶		Avaliado por comitê independente	*Alteração a partir da linha de base de EORTC QLQ-C30, de 0 a 100:	Avaliado por comitê independente
<u>PAS*: n = 28</u>		<u>PAS*: n = 28</u>		<u>PAS*: n = 28</u>
SG em meses foi de 15,47 (IC 95%: 8,67 - não alcançado)		SLP em meses foi de 9,43 (IC 95%: 5,32 - não alcançado)	<u>PAS* n = 27</u>	TRO = 71,4% (IC 95%: 51,3 – 86,8)
<u>EAS*: n = 35</u>		<u>EAS*: n = 35</u>	Status de saúde global [média, desvio padrão]: 2,5 (DP = 4,78)	<u>EAS*: n = 35</u>
Não relatado		Não relatado	<u>EAS*: n = 35</u>	TRO = 62,9% (IC 95%: 44,9 – 78,5)
Não relatado		Não relatado	Não relatado	

Legenda: EAS = conjunto de análise de eficácia; HRQoL = qualidade de vida relacionada à saúde; EORTC QLQ-C30 = Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer; PAS = conjunto de análise primária; SG = sobrevida global; IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva

*Resultados extraídos diretamente do site Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849416?term=NCT04849416&rank=1&tab=results>. Acessado em: 20/02/2025.

*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.

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."

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Quaisquer eventos adversos
BRUIN⁵ (Mato 2021 ^{5.d} ; Wang 2023 ^{5.q} ; Cohen 2024 ^{5.s})	<p><u>6 meses:</u> estudo não relatou a proporção de pacientes com pelo menos 1 EAG.</p> <p>O evento adverso grave mais comum foi neutropenia (10%), e não foi dependente da dose.</p> <p><u>12 meses:</u> estudo não relatou a proporção de pacientes com pelo menos 1 EAG.</p> <p>O evento adverso grave mais frequente foi infecção (17,1%). O evento adverso grave relacionado com pirtobrutinibe mais comum foi neutropenia (8,5%).</p> <p><u>24 meses:</u> estudo não relatou a proporção de pacientes com pelo menos 1 EAG.</p> <p>O evento adverso grave mais frequente foi neutropenia (13,3%).</p>	<p><u>6 meses:</u> estudo não relatou a proporção de pacientes com pelo menos 1 EA.</p> <p>Os eventos adversos observados em mais do que 10% dos participantes foram fadiga (20,1%), diarreia (17,0%) e contusão (13,0%).</p> <p><u>12 meses:</u> estudo não relatou a proporção de pacientes com pelo menos 1 EA.</p> <p>Os eventos adversos mais comuns foram fadiga (29,9%), diarreia (21,3%) e dispneia (16,5%).</p> <p><u>24 meses:</u> estudo não relatou a proporção de pacientes com pelo menos 1 EA.</p> <p>Os eventos adversos mais comuns foram fadiga (31,9%), diarreia (22,3%), e dispneia (17,5%).</p>
Song, 2023⁶	<p>33 pacientes apresentaram pelo menos um EAG de 87 pacientes = 37,93%*</p> <p>De todos os pacientes com malignidade de células B, o evento adverso grave mais comum foi neutropenia (25,3%).</p>	<p>81 pacientes apresentaram pelo menos um EA de 87 pacientes = 93,10%*</p> <p>De todos os pacientes com malignidade de células B, os eventos adversos mais frequentes foram diminuição da contagem de neutrófilos (40,2%),</p>

	N=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).	anemia (31%) e aumento da bilirrubina (23%).
--	---	--

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; EAG: evento adverso grave; EA: evento adverso. Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção “Certeza no conjunto final das evidências”).

*Dados extraídos dos resultados divulgados na plataforma Clinicaltrials.gov, por meio do link: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849416?term=NCT04849416&rank=1>.

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

- O PROPONENTE apresentou os resultados do estudo incluído por meio de quadro e descrição narrativa. Os PARECERISTAS também apresentaram os resultados de forma narrativa, pois não foi possível realizar metanálise, uma vez que o estudo de Song 2023⁶ não reportou o período de seguimento dos participantes e foi apresentado apenas em um resumo de congresso, sem detalhamento da população e metodologia de análise.
- Os PARECERISTAS se basearam no estudo BRUIN (cuja publicação de Cohen, 2023 relatou 152 pacientes com linfoma de células de manto recidiva ou refratário que receberam pelo menos um iBTK) e no resumo de congresso de Song, 2023 (que reporta 39 pacientes inscritos no estudo, sendo 28 na população de análise primária e 35 na população de análise de eficácia).
- No estudo BRUIN, a mediana de sobrevida global somente foi alcançada com o seguimento de 24 meses (Cohen 2024^{5,s}), e ainda assim, não foi possível calcular o limite superior do intervalo de confiança. O valor da mediana de sobrevida global foi de 23,5 meses (IC 95% 17,1 – valor superior não alcançado)^{5,s}. Da mesma forma, estudo de Song, 2023 apresentou mediana de sobrevida global de 15,47 meses (IC 95%: 8,67 – valor superior não alcançado), com a ressalva de que o resumo não informou o período de seguimento, apenas o período médio de terapia de 4,2 meses.
- Quanto ao desfecho sobrevida livre de progressão, observa-se a evolução da estimativa do estudo BRUIN aos 12 meses de seguimento [SLP = 7,4 meses (IC 95%: 5,3 – 12,5)] e aos 24 meses de seguimento [SLP = 5,6 meses (IC 95%: 5,3 – 9,2)]. Ambas são menores do que o resultado do estudo Song, 2023 [SLP = 9,43 meses (IC 95%: 5,32 - não alcançado)].

- No que se refere à taxa de resposta objetiva, as publicações do estudo BRUIN⁵ permitem observar a evolução da estimativa desde os 6 meses de seguimento [TRO = 52% (IC 95%: 38 – 66)], até os 12 meses de seguimento [TRO = 57,8% (IC 95%: 46,9 – 68,1)] e os 24 meses de seguimento [TRO = 49,3% (IC 95%: 41,1 – 57,6)]. Observa-se que a estimativa mais recente e com maior número de participantes é, também, a menor. Em Song, 2023⁶, a estimativa é de 71,4% (IC 95%: 51,3 – 86,8).
- A qualidade de vida foi avaliada pelo estudo Song, 2023. Para interpretação do questionário EORTC QLQ-C30 v3.0, é necessário esclarecer que, para o domínio status de saúde global, o escore varia de 0 a 100, sendo que as pontuações mais altas representam um melhor nível de funcionamento. Sendo o estudo de braço único, o valor médio da mudança da linha de base do escore de saúde global foi de 2,5 (desvio padrão: 4,78).
- Somente o estudo Song, 2023 reportou a frequência absoluta de pacientes com eventos adversos graves, isto é, 37,93% (33 pacientes do total de 87 da população de segurança). Assim como a frequência absoluta de pessoas com pelo menos um evento adverso foi de 93,10% (81 pacientes do total de 87 da população de segurança). Estes dados foram extraídos dos resultados divulgados no site Clinicaltrials.gov.
- Reporta-se a descrição dos eventos adversos graves e não graves mais frequentes a seguir. Em relação aos desfechos de segurança, o evento adverso grave mais frequentemente observado a neutropenia, estimada em 13,3% em 24 meses de seguimento (BRUIN)⁵. Esse estudo também relatou infecção (17,1%). O estudo de Song, 2023⁶ também observou contagem de neutrófilos diminuída em 25,3% dos participantes, além de 2 pacientes (2,3%) com eventos adversos fatais relacionados ao tratamento. Quanto a eventos adversos quaisquer, o estudo BRUIN⁵ reportou mais comumente fadiga (31,9%), diarreia (22,3%) e dispneia (17,5%). Já Song, 2023⁶ reportaram também anemia (31%) e aumento da bilirrubina (23,0%).

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Ferramenta	“A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a	Adequado.	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1).

	<p>ferramenta Cochrane RoB 2.0, avaliando geração da sequência aleatória, sigilo da alocação, cegamentos dos participantes e dos avaliadores, dados incompletos e reporte seletivo (39).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 42]</p>		
Revisores envolvidos	<p>“Ambas foram realizadas por dois revisores independentes...”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 42]</p>	Adequado	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	<p>“... com discrepâncias resolvidas por terceiro revisor.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 42].</p>	Adequado	Terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 aplicada para avaliação do risco de viés do estudo BRUIN⁵, segundo trecho: “O risco de viés foi avaliado nas publicações completas do estudo BRUIN. O estudo de Song e colaboradores, por se tratar de um resumo de conferência, não foi submetido à essa avaliação.”
- [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 52]
- É importante ressaltar que 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.

- Ainda, os PARECERISTAS optaram por avaliar criticamente o estudo de Song, 2023 a partir dos dados disponibilizados no resumo e nos resultados divulgados no Clinicaltrials.gov.br. Isso se justifica por ser o único ensaio clínico além do BRUIN, sendo que essa é a evidência disponível para esta tomada de decisão.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio		Estudo BRUIN	Estudo SONG 2023
Geração da sequência de alocação		ALTO RISCO Citação: <i>"This first-in-human phase 1/2 open-label, operational seamless design study"</i> Justificativa: estudo de braço único	ALTO RISCO Citação: <i>"This study (NCT04849416) was a China only phase 2, open-label, multi-center trial aiming to evaluate the safety and efficacy of oral pirtobrutinib as a monotherapy for patients with B-cell malignancies."</i> Justificativa: estudo de braço único
Sigilo de alocação		ALTO RISCO Citação: <i>"This first-in-human phase 1/2 open-label, operational seamless design study"</i> Justificativa: estudo de braço único	ALTO RISCO Citação: <i>"This study (NCT04849416) was a China only phase 2, open-label, multi-center trial aiming to evaluate the safety and efficacy of oral pirtobrutinib as a monotherapy for patients with B-cell malignancies."</i> Justificativa: estudo de braço único
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida global	BAIXO RISCO Citação: <i>"All efficacy analyses are based on investigator assessments."</i> Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.	BAIXO RISCO Citação: <i>"OS is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of study drug and the date of death from any cause. Participants who are alive or lost to follow-up as of the data cutoff date will be censored."</i>

			<p>[Texto retirado dos resultados postados em <i>Clinicaltrials.gov</i>]</p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>"This first-in-human phase 1/2 open-label, operational seamless design study"</i></p> <p>Justificativa: estudo open label; este desfecho pode ser impactado pela falta de mascaramento</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>"PFS was assessed by the IRC and Investigator. PFS is defined as the number of months from the date of the first dose of study drug to the earlier of documented PD or death due to any cause. Participants who are alive and without documented PD as of data analysis cutoff date were censored."</i></p> <p>[Texto retirado dos resultados postados em <i>Clinicaltrials.gov</i>]</p> <p>Justificativa: estudo open label; este desfecho pode ser impactado pela falta de mascaramento</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>"This study (NCT04849416) was a China only phase 2, open-label, multi-center trial"</i></p> <p>Justificativa: estudo open label; este desfecho pode ser impactado pela falta de mascaramento</p>
	Qualquer evento adverso	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Qualidade de vida	<p>Desfecho não avaliado.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Taxa de resposta objetiva	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>

Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “All efficacy analyses are based on investigator assessments.”</p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “OS is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of study drug and the date of death from any cause. Participants who are alive or lost to follow-up as of the data cutoff date will be censored.”</p> <p>[Texto retirado dos resultados postados em Clinicaltrials.gov]</p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scans were used as the primary response assessment modality, when available, with the remainder of patients being assessed by CT scans only. The primary end point was overall response rate (ORR) as assessed by an independent review committee (IRC). Secondary end points included IRC-assessed best overall response (BOR), duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), OS, and safety.</p> <p>Justificativa: a falta de mascaramento provavelmente não influenciou o julgamento do comitê independente.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “PFS was assessed by the IRC and Investigator. PFS is defined as the number of months from the date of the first dose of study drug to the earlier of documented PD or death due to any cause. Participants who are alive and without documented PD as of data analysis cutoff date were censored.”</p> <p>[Texto retirado dos resultados postados em Clinicaltrials.gov]</p> <p>Justificativa: a falta de mascaramento provavelmente não influenciou o julgamento do comitê independente.</p>
	Eventos adversos graves	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Idem acima</p>	<p>RISCO INCERTO</p> <p>Informações insuficientes para julgar.</p>

	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.
	Qualidade de vida	 Desfecho não avaliado	ALTO RISCO Citação: <i>"EORTC QLQ-C30 v3.0 was a self-administered questionnaire with multidimensional scales"</i> Justificativa: a falta de mascaramento pode influenciar o julgamento dos participantes.
	Taxa de resposta completa	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Citação: <i>"The primary objective was to evaluate the effectiveness by assessing the overall response rate (ORR) based on Lugano criteria and was conducted by an independent review committee (IRC)."</i> Justificativa: a falta de mascaramento provavelmente não influenciou o julgamento do comitê independente.
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Sobrevida global	ALTO RISCO Justificativa: No material suplementar da publicação de Wang, 2023 (seguimento de 12 meses de BRUIN), constam 150 pacientes da coorte de linfoma de células de manto com tratamento prévio com iBTK, no entanto, somente os primeiros 90 pacientes inscritos na fase 1 ou 2 que tinham doença mensurável por investigador foram incluídos na análise de eficácia.	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.

	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Idem acima	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Citação: “Among the 164 patients with MCL treated with pirtobrutinib as of the data cutoff date, 92.1% had received at least one dose of pirtobrutinib at the recommended phase II dose of 200 mg once daily.” Justificativa: a coorte de pacientes com linfoma de células de manto avaliada para desfechos de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de pirtobrutinibe até a data de cutoff.	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.
	Taxa de resposta completa	ALTO RISCO Idem acima	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT03740529) de maneira prospectiva e os desfechos planejados foram relatados.	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.
<i>Outros vieses</i>		BAIXO RISCO Justificativa: não foi identificado nenhum outro possível viés.	RISCO INCERTO Informações insuficientes para julgar.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

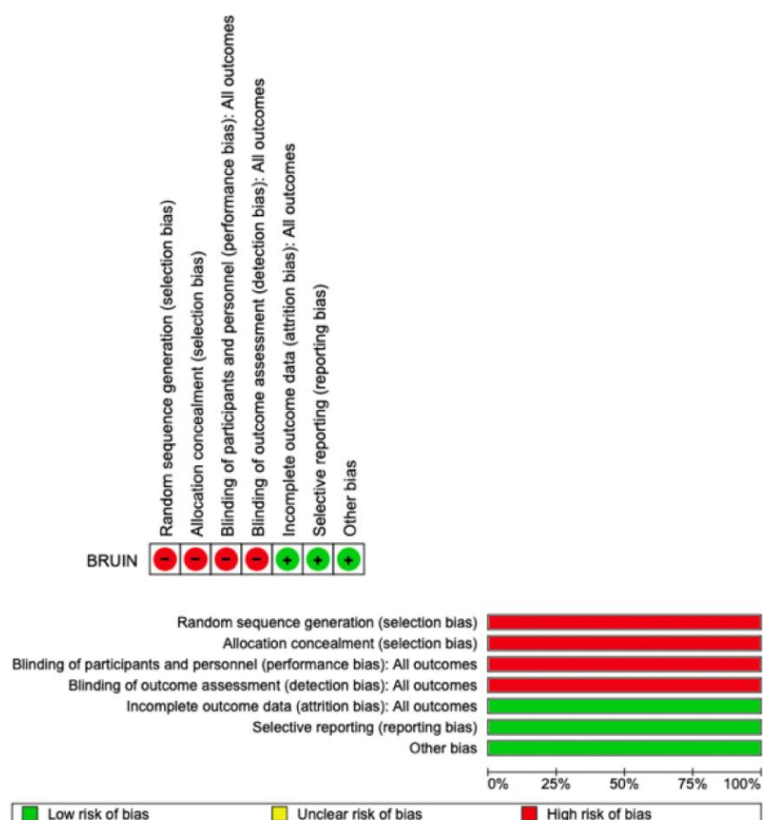


Figura 7. Avaliação do risco de viés.

Fonte: adaptado de Sterne et al 2019.(39)

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

	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
BRUIN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Song 2023	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, o risco de viés do ensaio clínico BRUIN, conforme RoB 2.0, “apresentou um elevado risco de viés, especialmente em relação à geração de sequência aleatória, sigilo de alocação e cegamento.” Estas informações constam no documento 20242000247_PTC - Revisão Sistemática, página 52.
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram o estudo com alto risco de viés em domínios de geração de sequência aleatória e mascaramento de participantes (desfechos SLP, EAG, QEA, QOL, TRO); o mascaramento de avaliadores de desfecho foi considerado com baixo risco de viés quando o estudo especificou a avaliação por um comitê independente (relato BRUIN) e risco de viés incerto na falta dessa informação (estudo Song 2023).
- No que se refere ao viés de atrito, considerou-se que a coorte de segurança incluiu todos os participantes que receberam pelo menos uma dose de pirtobrutinibe, já a coorte de eficácia, apesar de sinalizar 150 pacientes que receberam iBTK previamente, apenas os primeiros 90

foram avaliados aos 12 meses (estudo BRUIN, material suplementar da referência Wang, 2023).

- Ademais, destaca-se que ambos os estudos têm alto risco de viés no geral, por se tratar de estudos não randomizados de braço único.

EAG: eventos adversos graves; iBTK: inibidor de tirosina quinase de Bruton; QEA: qualquer evento adverso; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TRO: taxa de resposta objetiva; Rob: risco de viés;

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Sumário dos achados			
Desfechos	Impacto	Nº participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Taxa de resposta objetiva (TRO)	49,3% em 24 meses a 71,4% em 6 meses	128 (3 estudos)	⊕○○○ Muito baixa ^a
Duração da resposta (DDR)	21,6 meses 66,02% estimada em 6 meses 71,4% estimada em 12 meses	128 (3 estudos)	⊕○○○ Muito baixa ^a
Sobrevida livre de progressão (SLP)	5,6 meses a 9,43 meses 56% em 12 meses	128 (3 estudos)	⊕○○○ Muito baixa ^a
Sobrevida global (SG)	15,47 a 23,5 meses	118 (2 estudos)	⊕○○○ Muito baixa ^a

Justificativas

- a. Alto risco de viés, estudo de fase II aberto.

Figura 8. Avaliação da certeza da evidência gerada através da ferramenta GRADE.

Fonte: elaboração própria, adaptado de Guyatt et al 2008.(40)

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%) Com pirtobrutinibe	Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
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
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:	-	191 (2 ensaios clínicos não randomizados de braço único)	⊕○○○ muito baixa ^a

QEA diminuição da contagem de neutrófilos (40,2%), anemia (31%) e aumento da
bilirrubina (23,0%)

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE realizou a avaliação da certeza da evidência pelo GRADE tendo como base 3 estudos e totalizando a população de 128 pacientes (90 da população de eficácia do estudo BRUN – Wang, 2023; 10 do estudo de extensão - Aydilek et al 2024; e 28 da população de análise primária do estudo Song, 2023). Já os PARECERISTAS se basearam no estudo BRUIN (cuja publicação de Cohen, 2023 relatou 152 pacientes com linfoma de células de manto recidiva ou refratário que receberam pelo menos um iBTK) e no resumo de congresso de Song, 2023 (que reporta 39 pacientes inscritos no estudo, sendo 28 na população de análise primária e 35 na população de análise de eficácia). O PROPONENTE considerou que a confiança nas estimativas encontradas era muito baixa por se tratar de um estudo clínico de fase II, aberto, e com alto risco de viés. Os PARECERISTAS concordam com a confiança muito baixa em todos os desfechos por se tratar de um estudo não randomizado de braço único, o que rebaixa a certeza da evidência em três níveis.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
PROponente
<p>“Foram incluídas quatro publicações completas do estudo BRUIN e um resumo referente ao estudo de Song e colaboradores. O pirtobrutinibe demonstrou uma taxa de reposta objetiva de 57,8% em 12 meses e 49,3% em 24 meses. No estudo BRUIN 18001, a mediana de duração da resposta foi de 21,6 meses, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 7,4 meses e a mediana de sobrevida global foi de 23,5 meses.</p> <p>Em 164 pacientes com LCM e que receberam pirtobrutinibe no estudo BRUIN 18001, os eventos adversos de qualquer grau e por qualquer causa que ocorreram mais frequentemente ($\geq 15\%$) foram infecções (36%, porém apenas 3% dos pacientes apresentaram infecções de grau ≥ 3 considerada relacionadas ao tratamento com pirtobrutinibe), fadiga (29,9%), diarreia (21,3%), equimoses e dispneia (ambas 16,5%) e contusões e hemorragia (16,5% e 15,2%, respectivamente).</p>

Os eventos de citopenia de graus ≥ 3 incluíram neutropenia (14%), anemia (12,8%) e trombocitopenia (14,6%). Apenas 3% dos pacientes descontinuaram o uso de pirtobrutinibe por eventos adversos relacionados à medicação e somente 5% necessitaram de algum tipo de redução de dose do medicamento.

[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_PTC - Revisão Sistemática – página 9]

Análise da proposta (PARECERISTA)

Há evidências de certeza muito baixa, originadas de dois ensaios clínicos não randomizados de braço único com pirtobrutinibe para linfoma de células do manto recidiva ou refratário, com pelo menos duas linhas prévias de terapia sistêmica, sendo uma delas um inibidor de tirosina quinase de Bruton. Os resultados desses estudos indicaram que:

- As estimativas absolutas para o desfecho sobrevida global foram de 23,5 meses (IC 95%: 17,1 - não alcançado) aos 24 meses de seguimento (BRUIN), e de 15,47 meses (IC 95%: 8,67 - não alcançado) (Song, 2023). A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido ao delineamento do estudo.
- As estimativas de sobrevida livre de progressão foram de 5,6 meses (IC 95%: 5,3 – 9,2), no estudo BRUIN, e de 9,43 meses (IC 95%: 5,32 - não alcançado) no estudo Song, 2023. A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido ao delineamento do estudo.
- Song, 2023 relatou a qualidade de vida, medida pelo questionário EORTC QLQ-C30 v3.0 (0-100). A mudança média a partir da linha de base global de saúde foi de 2,5 (desvio padrão: 4,78).
- A taxa de resposta objetiva foi de 49,3% (IC 95%: 41,1 – 57,6) no estudo BRUIN aos 24 meses de seguimento e de 71,4% (IC 95%: 51,3 – 86,8) no Song, 2023. A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido ao delineamento do estudo.
- Song, 2023 relatou a frequência absoluta de pacientes com eventos adversos graves, ou seja, 37,93% (33 em 87 pacientes), dados retirados do Clinicaltrials.gov.
- Song, 2023 relatou a frequência absoluta de quaisquer eventos adversos, estimada em 93,10% (81 pacientes de 87 na população de segurança), dados retirados do Clinicaltrials.gov.
- Note-se que, a certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos por causa do delineamento dos estudos, ambos não randomizados de braço único. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente.
- A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.
- Não existem estudos experimentais comparativos entre o pirtobrutinibe e outras terapias.

Limitações	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
<p>“Adicionalmente, a ausência de estudos randomizados com braço comparador representa uma limitação. No entanto, a implementação de um braço controle com tratamento inativo ou quimioimunoterapia de baixa eficácia não seria ética, dado o impacto potencialmente adverso na população estudada. Portanto, o desenho do estudo do pirtobrutinibe justifica-se pela necessidade de oferecer um tratamento eficaz e com perfil de segurança comprovado, sem comprometer a ética da pesquisa clínica.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000247_PTC - Revisão Sistemática – página 58]</p>	<p>As evidências clínicas são oriundas de dois estudos clínicos não randomizados de braço único avaliando pirtobrutinibe para pacientes com linfoma de células do manto recidiva ou refratário, com pelo menos duas linhas prévias de terapia sistêmica, sendo uma delas um inibidor de tirosina quinase de Bruton. Por causa desse delineamento, o risco de viés foi avaliado como alto e a certeza da evidência foi avaliada como muito baixa.</p> <p>Além disso, é importante ressaltar que a instituição financiadora do estudo também teve papel no seu desenho, coleta, análise e interpretação dos dados e apoio a escrita do artigo.</p>
Conclusões	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
<p>" Embora a ausência de estudos randomizados com braço comparador seja uma limitação, entende-se que, para esse cenário clínico específico, a inclusão de um controle inativo ou de baixa eficácia levantaria importantes questões éticas, considerando o impacto negativo da ausência de tratamento ativo sobre a população estudada. A aprovação do pirtobrutinibe pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) foi baseada no estudo de fase II principal e estabelece um precedente relevante, considerando a ausência de aprovação de outros iBTKs para LCM que tiveram como</p>	<p>Há evidências de certeza muito baixa, originadas de dois ensaios clínicos não randomizados de braço único com pirtobrutinibe para pacientes com linfoma de células do manto recidiva ou refratário, com pelo menos duas linhas prévias de terapia sistêmica, sendo uma delas um inibidor de tirosina quinase de Bruton. Os resultados desses estudos indicaram que:</p> <ul style="list-style-type: none"> As estimativas para o desfecho sobrevida global foram de 23,5 meses (IC 95%: 17,1 - não alcançado) no BRUIN com 24 meses de seguimento e de 15,47 meses (IC 95%: 8,67 - não alcançado) no

<p>pivotalis estudos de fase II (acalabrutinibe e zanubrutinibe) pela mesma agência.</p> <p>Em conclusão, dada a necessidade urgente de novas opções terapêuticas eficazes e seguras para pacientes com LCM em terceira linha de tratamento, e com base nos dados robustos de eficácia e segurança apresentados, recomenda-se fortemente a incorporação do pirtobrutinibe no sistema de saúde suplementar.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000247_PTC - Revisão Sistemática – página 58 e 59].</p>	<p>Song, 2023, com muito baixa certeza da evidência.</p> <ul style="list-style-type: none"> • As estimativas de sobrevida livre de progressão foram de 5,6 meses (IC 95%: 5,3 – 9,2) (BRUIN) e de 9,43 meses (IC 95%: 5,32 - não alcançado) em Song, 2023, ambas com muito baixa certeza da evidência. • A qualidade de vida, medida pelo questionário EORTC QLQ-C30 (escala variando de 0 a 100). A mudança média a partir da linha de base global de saúde foi de 2,5 (desvio padrão: 4,78) (Song, 2023); • A taxa de resposta objetiva foi de 49,3% (IC 95%: 41,1 – 57,6) no estudo BRUIN e de 71,4% (IC 95%: 51,3 – 86,8) no estudo de Song, 2023, ambos com muito baixa certeza da evidência. • Song, 2023 relatou a frequência absoluta de pacientes com eventos adversos graves, ou seja, 37,93% (33 em 87 pacientes). A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa. • Song, 2023 relatou a frequência de quaisquer eventos adversos, estimada em 93,10% (81 pacientes de 87 na população de segurança). A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa. <p>Note-se que, a certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os</p>
---	---

	<p>desfechos por causa do delineamento dos estudos, ambos não randomizados de braço único. Portanto, os resultados são incertos e futuros estudos podem mudá-los substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.</p>
--	---

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	PROPONENTE	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	<i>Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado</i>

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

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none">• O PROPONENTE apresentou um modelo de sobrevida particionada para avaliar a relação custo-utilidade do pirtobrutinibe (Jaypirce®) no tratamento de pacientes com LCM R/R 2x icBTK-prévio.• Para comparação, o PROPONENTE utilizou um conjunto de tratamentos padrão, definido a partir do banco de dados ConcertAI Oncology, incluindo rituximabe, bendamustina, ibrutinibe, lenalidomida, ciclofosfamida, bortezomibe, vincristina, doxorrubicina e citarabina.• O PROPONENTE estruturou o modelo com três estados de saúde: "livre de progressão", "progredido" e "morte". Para estimar a eficácia do tratamento, o PROPONENTE utilizou dados do estudo BRUIN, que analisou a taxa de resposta ao tratamento, o tempo de sobrevida sem progressão da doença e a sobrevida global.• O PROPONENTE adotou um horizonte temporal vitalício, com um período de 40 anos e ciclos de 28 dias. Para garantir a padronização da análise econômica, o PROPONENTE aplicou uma taxa de desconto de 5% ao ano sobre custos e desfechos.• Para testar a robustez do modelo, o PROPONENTE realizou duas análises de sensibilidade. A análise determinística avaliou a variação de cada parâmetro individualmente, utilizando intervalos de confiança de 95% quando disponíveis e, na ausência desses dados, aplicando uma variação de $\pm 20\%$ sobre o valor base. A análise probabilística consistiu na realização de 1.000 simulações, nas quais o PROPONENTE aplicou distribuições estatísticas (gama, beta e normal) para explorar a incerteza dos

parâmetros. Os resultados dessa análise foram apresentados em um gráfico de dispersão de custo-efetividade.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Perspectiva	Sistema de saúde suplementar	Adequado.
Horizonte temporal	Lifetime (tempo vitalício de 40 anos).	Adequado.
População-alvo	Pacientes adultos com linfoma de células do manto recidivante ou refratário, previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK.	Adequado.
Tecnologia	Pirtobrutinibe (Jaypirce®)	Adequado.
Comparador	<p>Conjunto de tratamentos padrão (CTP) com terapias como rituximabe, bendamustina, ibrutinibe, lenalidomida, ciclofosfamida, bortezomibe, vincristina, doxorubicina, e citarabina</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 20]</i></p>	<p>Parcialmente adequado. A inclusão do ibrutinibe e da lenalidomida na análise não é justificável no contexto da saúde suplementar para essa linha de tratamento. Atualmente, a lenalidomida não está listada no Rol para o tratamento do LCM. Quanto ao 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.</p>

Taxa de desconto anual	5% ao ano	Adequado.
Desfechos de saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão / Sobrevida Global • Custo total médio dos tratamentos • Anos de vida ajustados para qualidade para cada um dos tratamentos • Razão de custo-utilidade incremental <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 20]</i></p>	Adequado.
Mensuração da efetividade	<p>Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global baseados no estudo BRUIN.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 20]</i></p>	Parcialmente adequado. O modelo foi baseado em um ensaio clínico de fase II, aberto e de braço único, com alto risco de viés.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	<p>“(…)foram utilizadas as estimativas de utilidades por estado de saúde relatadas por Simons et al (2021) em um estudo de custo-efetividade do KTE-X19 em comparação ao tratamento padrão no tratamento de pacientes com LCM recidivante/ refratário. Para o estado pré-progressão, os pesos de utilidade foram estimados usando dados do estudo ZUMA-2 combinados com as utilidades-base para a população dos Estados Unidos, resultando em uma utilidade de 0,843 para esse estado.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 20]</i></p>	Adequado.
Estimativa de recursos e custos	<p>“O modelo inclui os seguintes custos de saúde: custo de aquisição dos medicamentos, custo da administração dos medicamentos, custos relacionados ao acompanhamento clínico e custos relacionados ao manejo de eventos adversos. Os padrões de uso de recursos para tratamento de cada uma das terapias representadas no modelo são descritos nas subseções a seguir.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 20]</i></p>	Adequado.
Unidade monetária	Real (R\$)	Adequado.

Método de modelagem	Sobrevida particionada.	Adequado.
Pressupostos do modelo	<p>O modelo do PROPONENTE considerou os seguintes pressupostos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O desperdício de medicamentos foi considerado com base na média de peso e área de superfície corporal do estudo BRUIN. • Foi determinado que os medicamentos orais não acarretariam custos de administração. • Assumiu-se que os eventos adversos ocorreriam uma única vez, adotando-se os pesos de utilidade de Simons et al. no caso-base. • A extrapolação das curvas de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo de tratamento foi realizada além do período de acompanhamento, utilizando ajustes paramétricos. • As curvas de sobrevida seguiram distribuições selecionadas até o fim do modelo, ajustadas pela mortalidade da população geral (IBGE). • Considerou-se que, após a progressão da doença ou descontinuação do tratamento, os pacientes passariam a utilizar quimioterapias ou não receberiam tratamento até a morte, gerando custos com cuidados de fim de vida. • Na ausência de dados sobre incertezas, foi considerada uma variação de $\pm 20\%$ nos custos médios, $\pm 5\%$ nas utilidades médias e $\pm 20\%$ nas desutilidades associadas aos eventos adversos. 	<p>Parcialmente adequado. A ausência de evidências robustas de eficácia e segurança limitam a confiança nas estimativas de custo-efetividade.</p>
Métodos analíticos	O PROPONENTE apresentou o modelo de sobrevida particionada. Também foram apresentadas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas variando os principais parâmetros utilizados no modelo.	Adequado.
Planilha - transparência e reprodutibilidade	Anexo	Planilha reprodutível.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE utilizou como principal referência para a escolha dos medicamentos comparadores a base de dados ConcertAI Oncology, que inclui registros médicos eletrônicos de oncologia dos Estados Unidos. Esse banco de dados foi empregado para construir um "conjunto de tratamentos-padrão", que, segundo o PROPONENTE, reflete os regimes terapêuticos mais comumente utilizados no tratamento de pacientes com LCM recidivante/refratário no mundo real. • Para mitigar as diferenças entre a população norte-americana e a brasileira, o PROPONENTE ajustou o modelo e ponderou os dados do ConcertAI Oncology, buscando aproximá-los da população-alvo do estudo BRUIN, que avaliou o pirtobrutinibe. No entanto, esse estudo é um ensaio clínico de fase II, aberto e de braço único, com alto risco de viés, o que compromete a robustez das estimativas apresentadas. Além disso, os dados disponíveis configuram evidência indireta, uma vez que os estudos analisados não atendem plenamente à pergunta de pesquisa, pois não incluem um grupo comparador para a intervenção (pirtobrutinibe).

8.2 Resultados

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	<p>O modelo apresenta os seguintes pressupostos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distribuição do peso corporal e da área de superfície corporal dos pacientes. • Administração de medicamentos orais. • Ocorrência de eventos adversos • Pesos de utilidade • Extrapolação da sobrevida global • Custos pós-progressão • Incertezas <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 19]</i></p>	Adequado.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>“Os custos dos medicamentos foram contabilizados conforme os preços de fábrica médios de cada agente terapêutico conforme a tabela CMED (03 de setembro de 2024) com alíquota de ICMS de 18%, e o custo de administração</p>	Adequado.

	do fármaco conforme tabela CBHPM 2024.” <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 31]</i>	
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado.
Caracterização da heterogeneidade	Não realizado.	Adequado.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
• Sem comentários adicionais

Quadro 26. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

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;

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE
• A análise do PROPONENTE estimou custo de R\$ 973.813,71 com o pirtobrutinibe e R\$ 357.907,93 com o tratamento padrão. O pirtobrutinibe proporciona um ganho de 1,10 QALYs a mais em comparação com as opções padrão e um custo extra de R\$ 615.905,78. No fim, o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho com o pirtobrutinibe foi de R\$ 560.078,40.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Principais achados	<p>“No caso-base, o custo total do tratamento com o pirtrobrutinibe foi de R\$ 973.813,70 ao longo de 40 anos, enquanto o tratamento padrão com os esquemas mistos de quimioterapia observados no mundo real resultaria em um custo total de R\$ 357.907,92. O pirtrobrutinibe proporcionou um ganho incremental de 1,10 QALYs em comparação com as terapias padrão, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 560.078.40 por QALY ganho.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 36]</i></p>	<p>Embora a proposta de avaliação econômica do PROPONENTE tenha identificado o pirtrobrutinibe como uma opção de tratamento relação ao tratamento padrão, análise apresenta limitações que podem comprometer a robustez dos resultados e a generalização das conclusões.</p>
Limitações	<p>“Como limitação, mencionamos a falta de dados de utilidade específicos para a população brasileira com LCM recidivante ou refratário o que nos levou a utilizar parâmetros internacionais disponíveis, adaptados para o cenário local. Essa adaptação, embora metodologicamente válida, pode introduzir incertezas adicionais ao modelo.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 39]</i></p>	<p>O resultado da análise apresenta fragilidades metodológicas, principalmente devido à dependência exclusiva do estudo de braço único sem comparação direta com os tratamentos-padrão.</p>
Generalização dos achados	Não reportado.	Sem comentários adicionais

Implicações para a prática		
-----------------------------------	--	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE
• Sem comentários adicionais

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Critério	PROPONENTE	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE
• Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Informações Gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Sistema de saúde suplementar	Adequado	Idem
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Pirtobrutinibe	Adequado	Idem
Comparador	Conjunto de tratamentos padrão, que englobam: <ul style="list-style-type: none"> • BR • VR • Ibrutinibe em Monoterapia • R2 • BRV • R-CHOP • R-DHAP 	Parcialmente adequado	A inclusão do ibrutinibe e da lenalidomida na análise não é justificável no contexto da saúde suplementar para essa linha de tratamento. Atualmente, a lenalidomida não está listada no Rol para o tratamento do LCM. Quanto ao 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.
Cenários	<ul style="list-style-type: none"> • Cenário 1: sem pirtobrutinibe • Cenário 2: com pirtobrutinibe 	Adequado	Idem

Participação no mercado	<p>“Para o cenário de referência, considerou-se que todos os pacientes-alvo seriam submetidos ao tratamento com um conjunto de terapias-padrão. O cenário alternativo considerou a incorporação gradual e linear de pirtobrutinibe a uma taxa incremental de 10% ao ano, iniciando em 20% de utilização no ano 1 e atingindo 60% de utilização no ano 5. Considerou-se que os demais pacientes seriam tratados com um conjunto de terapias-padrão.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 20].</i></p>	Adequado .	Os PARECERISTAS optaram por uma abordagem de participação de mercado mais agressiva (70%-90%), considerando a ausência de opções terapêuticas específicas para o tratamento de terceira linha em pacientes com LCM R/R 2x icBTK-prévio.
População			
População	<p>“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 (LCM R/R 2x icBTK-prévio)”.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_</i></p>	Adequado	Idem

	<i>Planilha Modelo Econômico – AIO, página 10].</i>		
Cálculo da população elegível	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de incidência de linfoma não-Hodgkin no Brasil= de 5,57 por 100.000 habitantes⁹ • Proporção Linfoma de Células do Manto entre todos os Linfomas Não-Hodgkin = 4,4% ¹⁰ • Proporção LCM Recidivado / refratário em terceira linha (2 recidivas prévias) = 28,46 % ¹¹ <p><i>[Informações transferidas do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 10].</i></p>	Adequado	Idem
Subgrupos	Não citado.	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>“Os custos dos medicamentos foram contabilizados conforme a média dos preços de fábrica de cada agente terapêutico (incluindo genéricos, similares e referência) conforme a tabela CMED (03 de setembro de 2024) com alíquota de ICMS de 18%”.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 13]</i></p>	Adequado	Idem
Componentes e fontes (comparadores)	“Os custos dos medicamentos foram contabilizados	Adequado.	Idem.

	conforme a média dos preços de fábrica de cada agente terapêutico (incluindo genéricos, similares e referência) conforme a tabela CMED (03 de setembro de 2024) com alíquota de ICMS de 18%, e o custo de administração do fármaco conforme tabela CBHPM 2024”.		
	<i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 13]</i>		
Custos associados	“Foram considerados custos com aquisição dos medicamentos e custos de administração dos tratamentos intravenosos.” <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 13]</i>	Adequado	Idem.
Custos não incluídos	Não citado.	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.
Ajustes	“Não foram aplicadas taxas de desconto ou ajustes para inflação nas projeções.” <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 9]</i>	Adequado	Idem

LCM R/R 2x icBTK-prévio= 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; CMED= Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. BR= Bendamustina + Rituximabe; R-CHOP= Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona; R-DHAP= Rituximabe, Dexametasona, Cisplatina e Citarabina; VR= Bortezomibe + Rituximabe; R2= Lenalidomida + Rituximabe; BRV= Bendamustina + Rituximabe + Bortezomibe.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE

- Segundo o PROPONENTE, no cenário clínico atual, foi identificada uma variação significativa nos esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento pacientes com LCM R/R 2x icBTK-prévio. No braço comparador, composto por pacientes selecionados da base ConcertAI, os tratamentos mais frequentes foram: rituximabe (62,7%), bendamustina (20,6%), ibrutinibe (18,7%), lenalidomida (14,9%), ciclofosfamida (15,2%), bortezomibe (14,6%), vincristina (10,8%), doxorrubicina (10,1%) e citarabina (5,7%).
- De acordo com o PROPONENTE, os agentes citados são geralmente usados em esquemas combinados, portanto os percentuais informados não são mutuamente excludentes. Os percentuais referem-se à proporção do total de pacientes que usou um determinado agente em particular, como componente de diversos esquemas terapêuticos possíveis para LCM, como Bendamustina + Rituximabe (BR), R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona), R-DHAP (Rituximabe, Dexametasona, Cisplatina e Citarabina), Bortezomibe + Rituximabe (VR); Ibrutinibe em Monoterapia, Lenalidomida + Rituximabe (R2) ou Bendamustina + Rituximabe + Bortezomibe (BRV).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 10]

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente		PARECERISTAS	
Ano	População	Ano	População
2026	36	2026	36
2027	36	2027	36
2028	36	2028	36
2029	36	2029	36
2030	36	2030	36
Total	180	Total	180
Média anual	36	Média anual	36

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

- Segundo o PROPONENTE, a estimativa da população-alvo para o tratamento de LCM R/R 2x icBTK-prévio foi elaborada pelo método epidemiológico. A população total da saúde suplementar projetada para 2026 é de aproximadamente 51,47 milhões de pessoas. Com base na taxa de incidência de

linfoma não-Hodgkin no Brasil (5,57 por 100.000 habitantes), estima-se que haverá 2.867 novos casos de linfoma não-Hodgkin entre essa população. Dentre esses casos, cerca de 4,4% serão de LCM, resultando em 126 casos. Considerando que 28,46% desses casos estarão em estado recidivado ou refratário em terceira linha terapêutica, aproximadamente 36 pacientes seriam elegíveis para terapias específicas em 2026. Para os demais anos do período analisado, foi considerada a projeção para o aumento da população coberta na saúde suplementar.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 7]

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
Conjunto de terapias-padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Pirtobrutinibe	20%	30%	40%	50%	60%
Conjunto de terapias-padrão	70%	60%	50%	40%	30%

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
Conjunto de terapias-padrão	90%	90%	90%	90%	90%
Nenhum tratamento	10%	10%	10%	10%	10%
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Pirtobrutinibe	70%	75%	80%	85%	90%
Conjunto de terapias-padrão	30%	25%	20%	15%	10%

Quadro 33. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
Conjunto de terapias-padrão	36	36	36	36	36
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Pirtobrutinibe	7	11	14	18	22
Conjunto de terapias-padrão	25	22	18	15	11

Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
Conjunto de terapias-padrão	32	32	33	33	33
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Pirtobrutinibe	25	27	29	31	33
Conjunto de terapias-padrão	11	9	7	5	4

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> No cenário alternativo, o PROPONENTE considerou a incorporação gradual e linear de pirtobrutinibe a uma taxa incremental de 10% ao ano, iniciando em 20% de utilização no ano 1 e atingindo 60% de utilização no ano 5. Considerou-se que os demais pacientes seriam tratados com um conjunto de terapias-padrão. <p><i>Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 12]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Os PARECERISTAS optaram por uma abordagem de participação de mercado mais agressiva, considerando a ausência de opções terapêuticas específicas para terceira linha de tratamento para pacientes com LCM R/R 2x icBTK-prévio.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE
Não há.

Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do relatório
Preço da tecnologia	R\$ 87.664,95 (60 comprimidos de 100mg)	Adequado	R\$ 87.664,95 (60 comprimidos de 100mg)
Impacto por cenário	Acumulado em 5 anos Atual: sem pirtobrutinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 54.030.589,58 Alternativo: com pirtobrutinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 104.182.671,53	Inadequado	Acumulado em 5 anos Atual: sem pirtobrutinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 20.685.808,45 Alternativo: com pirtobrutinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 72.616.670,93
Impacto incremental	Acumulado de 5 anos: R\$ 50.152.081,95	Inadequado	Acumulado de 5 anos: R\$ 51.930.862,47
Caracterização da incerteza	Não realizado	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.

Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Pirtobrutinibe	R\$ 87.664,95 (100mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Bendamustina	R\$ 368,34 (25mg) R\$ 1.376,06 (100mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Bortezomibe	R\$ 4.449,45 (3.5 mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Ciclofosfamida	R\$ 19,51 (200mg) R\$ 72,48 (1000mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Citarabina	R\$ 13,43 (100mg) R\$ 149,88 (1000mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Doxorrubicina	R\$ 108,61 (10mg) R\$ 244,37 (50mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Ibrutinibe	R\$ 70.135,07 (560mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Lenalidomida	R\$ 25.187,80 (25mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Rituximabe	R\$ 1.747,90 (100mg) R\$ 10.568,45 (500mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%

Vincristina	R\$ 33,18 (1.0mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
PARECERISTAS			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Pirtobrutinibe	R\$ 87.664,95 (100mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Bendamustina	R\$ 1.376,06 (100mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Bortezomibe	R\$ 2.037,16 (1,5 mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Ciclofosfamida	R\$ 19,51 (200mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Citarabina	R\$ 149,88 (1000mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Doxorrubicina	R\$ 244,37 (50mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Rituximabe	1148,66 (100mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Vincristina	R\$ 33,18 (1.0mg)	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
<ul style="list-style-type: none"> Segundo o PROPONENTE, os custos dos medicamentos foram contabilizados conforme a média dos preços de fábrica de cada agente terapêutico (incluindo genéricos, similares e referência), conforme a tabela CMED (03 de setembro de 2024) com alíquota de ICMS de 18%, e o custo de administração do fármaco conforme tabela CBHPM 2024.
<i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Modelo Econômico – AIO, página 15]</i>

Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente		
Período	Cenário referência	Cenário alternativo
2026	R\$ 10.736.594,61	R\$ 15.174.165,19
2027	R\$ 10.774.004,13	R\$ 17.992.252,95
2028	R\$ 10.808.582,89	R\$ 20.824.089,69
2029	R\$ 10.840.666,94	R\$ 23.668.229,47

2030	R\$ 10.870.741,02	R\$ 26.523.934,22
Total	R\$ 54.030.589,58	R\$ 104.182.671,53
PARECERISTAS		
Período	Cenário referência	Cenário alternativo
2026	R\$ 4.110.544,44	R\$ 13.193.725,04
2027	R\$ 4.124.866,81	R\$ 13.858.018,12
2028	R\$ 4.138.105,42	R\$ 14.522.801,58
2029	R\$ 4.150.388,91	R\$ 15.188.058,84
2030	R\$ 4.161.902,88	R\$ 15.854.067,35
Total	R\$ 20.685.808,45	R\$ 72.616.670,93

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<ul style="list-style-type: none"> As principais diferenças na análise de impacto orçamentário entre o PROPONENTE e os PARECERISTAS envolvem dois pontos: (1) a exclusão da lenalidomida e do ibrutinibe pelos PARECERISTAS; e (2) a projeção da difusão do pirtobrutinibe, que no modelo do PROPONENTE cresce de 20% para 60% em cinco anos, enquanto os PARECERISTAS estimam uma adoção mais rápida, de 70% a 90% no mesmo período.

Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente	
Período	Cenário Alternativo
2026	R\$ 4.437.570,59
2027	R\$ 7.218.248,83
2028	R\$ 10.015.506,80
2029	R\$ 12.827.562,53
2030	R\$ 15.653.193,20
Total	R\$ 50.152.081,95
Médio	R\$ 10.030.416,4
PARECERISTAS	
Período	Cenário Alternativo
2026	R\$ 9.083.180,60
2027	R\$ 9.733.151,31
2028	R\$ 10.384.696,16
2029	R\$ 11.037.669,93

2030	R\$ 11.692.164,47
Total	R\$ 51.930.862,47
Médio	R\$ 10.386.172,49

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Principais achados	<p>A AIO no cenário alternativo resultou em um impacto de R\$ 15.174.165,19 no primeiro ano após a incorporação, atingindo R\$ 104.182.671,53 no quinto ano. O impacto orçamentário incremental ao longo dos 5 anos foi de R\$ 50.152.081,95.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Impacto Orçamentário – AES, página 16]</i></p>	<p>A reanálise efetuada neste relatório revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do pirtobrutinibe na perspectiva da saúde suplementar foi 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.</p>
Limitações	Não apresentado.	<p>As limitações observadas pelos PARECERISTAS são:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Não há informações detalhadas sobre a variabilidade dos dados utilizados na modelagem, o que

		<p>dificulta a avaliação da confiabilidade das estimativas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não há discussão sobre a durabilidade da resposta ao tratamento ou possíveis diferenças na sobrevida livre de progressão entre as opções terapêuticas.
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>Segundo o PROPONENTE, a análise integrada das implicações clínicas e econômicas evidência que a introdução de pirtobrutinibe pode retardar a evolução da doença, prolongando a vida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes acometidos pelo LCM R/R. A incorporação gradual de pirtobrutinibe ao longo de cinco anos demonstra um compromisso claro com a inovação e a excelência no tratamento oncológico dentro do sistema de saúde suplementar.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000247_ Planilha Impacto Orçamentário – AES, página 25]</i></p>	<p>É importante ressaltar as limitações da análise de eficácia para a generalização dos resultados para a prática.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

- Sem comentários adicionais

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 40. Elementos pós-texto.

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

Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Adequado.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTAS, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	PROPONENTE	PARECERISTAS [acesso em 18/02/2025]
CDA-AMC, Canadá Canada's Drug Agency CDA-AMC	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não apresentado.	Status: No NICE, o desenvolvimento do relatório relacionado a utilização do pirtobrutinibe para tratamento de linfoma de célula de manto recidivo ou refratário foi suspenso, pois a empresa informou que não apresentaria evidências para esta submissão. Pirtobrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [ID3975]
PBAC, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
HAS, França	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.

Haute Autorité de Santé - Home (has- sante.fr)		
--	--	--

CDA-AMC: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé).

10.2 Considerações sobre a implementação

Não há.

10.3. Conclusões

Há evidências de muito baixa certeza provenientes de dois ensaios clínicos não randomizados e de braço único, a saber, BRUIN e Song, 2023. Os principais achados foram:

- Sobrevida global: estimativas de 23,5 meses (BRUIN com seguimento de 24 meses) e de 15,47 meses (Song, 2023);
- Sobrevida livre de progressão: estimativas de 5,6 meses (BRUIN com seguimento de 24 meses) e de 9,43 meses (Song, 2023);
- Eventos adversos graves: ocorreram em 37,93% dos participantes de um estudo (Song, 2023);
- A qualidade de vida, medida pelo questionário EORTC QLQ-C30 (escala 0 – 100), teve uma mudança média a partir da linha de base global de saúde de 2,5 (desvio padrão: 4,78) (Song, 2023);
- Quaisquer eventos adversos: ocorreram em 93,10% dos participantes em um estudo (Song, 2023);
- Taxa de resposta objetiva: estimada em 49,3% (BRUIN com seguimento de 24 meses) e em 71,4% (Song, 2023).

Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada muito baixa por causa do delineamento dos estudos. Nesse caso, as estimativas de efeito são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente.

O PROPONENTE realizou uma análise de custo-utilidade do pirtrobrutinibe no tratamento do LCM R/R 2x icBTK-prévio, utilizando um modelo de sobrevida particionada e comparando-o a um conjunto de tratamentos padrão (sendo estes bendamustina, bortezomibe, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina, ibrutinibe, lenalidomida, rituximabe, vincristina). Esse braço de conjunto de tratamentos-padrão foi a partir do banco de dados ConcertAI Oncology, sendo ajustados e ponderados para serem comparáveis aos pacientes do estudo principal do pirtrobrutinibe (BRUIN). A análise

realizada pelo proponente estima que o custo total do tratamento com pirtobrutinibe ao longo de 40 anos é de R\$ 973.813,70, enquanto os esquemas mistos de quimioterapia e cuidados paliativos utilizados na prática clínica resultariam em um custo de R\$ 357.907,92. O pirtobrutinibe demonstrou um ganho incremental de 1,10 QALYs em relação às terapias padrão, levando a uma RCU de R\$ 560.078,40 por QALY ganho. Os PARECERISTAS observaram limitações no modelo como uso de dados do estudo BRUIN, que é um estudo de braço único, sem um grupo controle randomizado. Ademais, o conjunto de tratamentos-padrão foi definido com base em dados retrospectivos do banco ConcertAI Oncology, sem um estudo clínico comparativo direto entre o pirtobrutinibe e os comparadores.

A reanálise efetuada neste relatório revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do pirtobrutinibe na perspectiva da saúde suplementar foi 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.

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.

4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (atualizado em Agosto de 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook].

5. Estudo incluído: BRUIN

- a. Wang M, Shah NN, Alencar AJ, Gerson JN, Patel MR, Fakhri B, et al. LOXO-305, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma, Waldenström's Macroglobulinemia, and Other Non-Hodgkin Lymphomas: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1):8–10.
- b. Cohen JB, Shah NN, Alencar AJ, et al. ABCL-040: Pirtobrutinib (LOXO-305), a Next-Generation, Highly Selective, Non-Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma and Other Non-Hodgkin Lymphomas: Phase 1/2 BRUIN Study Results. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021; (Supplement 1): S378-S379.
- c. Eyre T, Shah NN, Alencar A, et al. Pirtobrutinib (LOXO-305), a next generation highly selective non-covalent Bruton's Tyrosine Kinase inhibitor in previously treated mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphomas: Results from the phase 1/2 BRUIN study. *British Journal of Haematology*. 2021; (Supplement 1):142-143
- d. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00224-5.
- e. Wang M, Shah NN, Alencar AJ, Gerson JN, Patel MR, Fakhri B, et al. Pirtobrutinib, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2021; 138(Supplement 1):381–1.
- f. Cohen JB, Shah NN, Alencar AJ, et al. MCL-133 Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results From the Phase 1/2 BRUIN Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2022; (Supplement 222): S394-S395.
- g. Jurczak W, Wang M, Shah N, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor in previously treated mantle cell lymphoma: Updated results from the phase 1/2 BRUIN study. *Acta Haematologica Polonica*. 2022; (Supplement A): A42-A43.

- h. Presenter RRBN, Shah N, Alencar A, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in previously treated mantle cell lymphoma: updated results from the phase 1/2 bruin study. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022; 44: S127.
- i. Shah NN, Alencar AJ, Gerson JN, et al. Pirtobrutinib, A Next Generation, Highly Selective, Non-covalent BTK Inhibitor In Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results From The Phase 1/2 BRUIN Study. *Oncology Research and Treatment*. 2022; 45: 169-170
- j. Wang ML, Shah NN, Jurczak W, Pier Luigi Zinzani, Eyre TA, Cheah CY, et al. Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK-Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2022; 140(Supplement 1):9368–72.
- k. Wang M, Shah N, Alencar A, et al. Pirtobrutinib, A Highly Selective, Non-covalent (Reversible) BTK Inhibitor In Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results From The Phase 1/2 BRUIN Study. *British Journal of Haematology*. 2022; 197 (Supplement 1): 101-104.
- l. Cohen JB, Shah NN, Jurczak W, Pier Luigi Zinzani, Cheah CY, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Safety and Efficacy Including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*. 2023; 142(Supplement 1):981–1.
- m. Eyre TA, Wang ML, Shah NN, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) btk inhibitor in previously treated mantle cell lymphoma: updated results from the phase 1/2 bruin study. *HemaSphere*. 2022; 6 (Supplement 3): 1908-1909.
- n. Lewis DJ, Wang ML, Shah NN, et al. Pirtobrutinib efficacy in covalent BTK-inhibitor pre-treated relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Extended follow-up from BRUIN. *British Journal of Haematology* 2023;201(Suppl 1):109-110.
- o. Shah N, PL Zinzani, Eyre T, K Izutsu, Alencar A, Patel K, et al. Pirtobrutinib in covalent btk-inhibitor pre-treated mantle cell lymphoma: updated results and subgroup analysis from the phase 1/2 bruin study with 2 years of survival follow-up. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023; 45:S359–60.
- p. Shah NN, Jurczak W, Pier Luigi Zinzani, Eyre TA, Cheah C, Chaitra Shankar Ujjani, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(16_suppl):7514–4.

- q. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(24):3988-3997.
- r. Wang ML, Shah NN, Jurczak W, Pier Luigi Zinzani, Eyre TA, Chan Yoon Cheah, et al. MCL-155 Pirtobrutinib in Covalent BTK Inhibitor Pre-Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results and Subgroup Analysis from the Phase 1/2 BRUIN Study With >3 Years Follow-Up from Start of Enrollment. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2023; 23:S459–9.
- s. 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.

6. Estudo incluído: Song, 2023

- t. 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.

7. Estudos excluídos na etapa de textos completos:

- u. NCT04662255. Clinicaltrials.gov. 2025. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/study/NCT04662255]. Acessado em 13/02/2025.
- v. Coombs CC, Shah NN, Jurczak W, Woyach JA, Cheah C, Patel K, et al. Long-term safety with ≥12 months of pirtobrutinib in relapsed/refractory (R/R) B-cell malignancies. *Journal of clinical oncology*. 2023; 41 (16_suppl): 7513–3.
- w. Muehlenbein CE, Coombs CC, Shah N, et al. Long-term safety with ≥12 months of pirtobrutinib in relapsed/refractory (R/R) B-cell malignancies. *Leukemia and Lymphoma*. 2023; 64 (Supplement 1): S77-S78.
- x. Shah NN, Wang M, Roeker LE, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. *Haematologica*. 2025; 110(1): 92-102. doi: 10.3324/haematol.2024.285754.
- y. Euclinicaltrials.eu. 2023. Disponível em: [https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&3BEUCT=2023-507695-52-00&EUCT=2023-507695-52-00]. Acessado em: 17/02/2025.

8. Aydilek, 2024:

- a. 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.
9. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
10. 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.
11. 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.