Nota Técnica 378312

Data de conclusão: 21/07/2025 12:47:02

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Passo Fundo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 378312-A

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: (C91.1) Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: OBINUTUZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: obinutuzumabe, aplicar 100mg no D1 do ciclo 1, 900mg no D2 do ciclo 1, 1000mg no D8 do ciclo 1 e 1000mg no D15 do ciclo 1. A partir do ciclo 2 até o 6, aplicar 1000mg;

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos associados a rituximabe, radioterapia e terapia paliativa/medidas de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O venetoclax é um inibidor oral, seletivo, da proteína BCL-2. Esta proteína impede o processo natural de morte das células do câncer, ou processo de autodestruição, chamado de apoptose, e está patologicamente superexpressa, sendo fundamental para a sobrevivência das células de LLC (4). Por sua vez, o obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado tipo II, que apresenta uma afinidade maior de ligação ao epítopo CD20, expresso na superfície de linfócitos pré-B e B maduros. Ao se ligar ao CD20, este fármaco ativa a citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade dependente de anticorpos e fagocitose celular dependente de anticorpos, resultando em morte celular (1,5,6). Na LLC, venetoclax + obinutuzumabe é utilizado em conjunto, a fim de aumentar a eficácia do tratamento, já que agem de duas formas diferentes contra as células cancerosas. Trata-se de um regime de dose fixa, sendo em geral administrado ao longo de um ano e seguido por um período sem tratamento (7).
O estudo CCL14, ensaio clínico randomizado (ECR), aberto, de fase 3, avaliou a eficácia e segurança da combinação venetoclax + obinutuzumabe (Ven-Obi) (n=216) (intervenção) versus clorambucil + obinutuzumabe (Clb-Obi) (n=216) (grupo controle), em pacientes com LLC previamente não tratados e com condições coexistentes (pacientes com escore CIRS > 6 ou clearance de creatinina <70 mL/min) (n=432 participantes) (8). A duração do tratamento em ambos os grupos consistiu em 12 ciclos com duração de 28 dias cada. Após um acompanhamento mediano de 28,1 meses, a combinação Ven-Obi reduziu significativamente a progressão da doença ou morte em relação a combinação Clb-Obi [hazard ratio (HR) de 0,35; IC95%, 0,23 a 0,53; P<0,001)]. Além disso, a sobrevida livre de progressão (SLP) (desfecho primário) estimada aos 24 meses foi de 88,2% (IC95%, 83,7 a 92,6) no grupo Ven-Obi, em comparação com 64,1% (IC95% 57,4 a 70,8) no grupo Clb-Obi. Ademais, na intenção de tratar a população, Ven-Obi resultou em taxas maiores de doença residual mínima (DRM) indetectável no sangue periférico (75,5% vs. 35,2%, P<0,001) e na medula óssea (56,9% vs. 17,1%, P<0,001), bem como em relação a resposta completa (49,5% vs. 23,1%, P<0,001) ou a resposta ao tratamento (84,7% vs. 71,3%, P<0,001). As porcentagens de pacientes com resposta completa e DRM no sangue periférico ou na medula óssea foram maiores também com Ven-Obi do que com Clb-Obi [sangue periférico, 42,1% vs. 14,4% (P<0,001); medula óssea, 33,8% vs. 10,6% (P<0,001)]. Pelo menos um evento adverso de qualquer grau ocorreu em 94,3% dos pacientes no grupo Ven-Obi e em 99,5% dos pacientes no grupo Clb-Obi, com eventos adversos levando à descontinuação do tratamento ocorrendo em 16,0% e 15,4% dos pacientes, respectivamente. A neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 52,8% dos pacientes no grupo Ven-Obi e em 48,1% dos pacientes do grupo Clb-Obi, e infecções de grau 3 ou 4 ocorreram em 17,5% e 15%, respectivamente. Outros eventos comuns que podem ocorrer são trombocitopenia, anemia, diarreia, nausea, fadiga, dor musculoesquelética. A mortalidade por todas as causas foi de 9,3% no grupo Ven-Obi e 7,9% no grupo Clb-Obi (diferenças não significativas). Ressalta-se que, durante o período de acompanhamento, não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito à sobrevida global, dados ainda imaturos.
Estudos de seguimento sobre o ensaio clínico descrito acima demonstraram resultados

potenciais sobre o tratamento com Ven-Obi, como maior SLP no grupo intervenção em comparação ao grupo controle (9,10). Em um acompanhamento mediano de 76,4 meses (IQR 52,5-80,5) (pacientes sem tratamento > 5 anos), a SLP permaneceu superior no grupo Ven-Obi (mediana, 76,2 vs 36,4 meses; HR 0,40; IC95%, 0,31-0,52; P<0,0001) (11). A taxa estimada de SLP após seis anos do ensaio clínico randomizado foi de 53,1% (IC95%, 45,9-60,3) para Ven-Obi e de 21,7% para Clb-Obi (IC95%, 15,8-27,6), e 65% ainda não haviam necessitado de outra terapia (vs 37,1%; HR, 0,44; IC95%, 0,33-0,58; P<0,0001). Nos dois braços, pacientes com maior risco da doença iniciaram antes o tratamento da linha seguinte. A sobrevida global (SG) foi estimada em 78,7% no grupo Ven-Obi e 69,2% no grupo Clb-Obi (HR, 0,69; IC95%, 0,48-1,01; P=0,052) (diferença não significativa). Medidas de qualidade de vida sugeriram que o uso de Ven-Obi não prejudicou a qualidade de vida e resultou em alívio mais precoce dos sintomas relacionados à LLC. Durante o período de observação foram relatados eventos adversos graves em 62,7% dos pacientes tratados com Ven-Obi (n=212) e em 47,2% com Clb-Obi (n=214). A maioria dos eventos ocorreu durante o tratamento, enquanto 9,9% (Ven-Obi) e 6,9% (Clb-Obi) ocorreram após o tratamento, sendo um dos principais a neutropenia também.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
OBINUTUZUMABE	1000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML	8	R$ 21.593,30	R$ 172.746,40
VENETOCLAX	100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7	1	R$ 8.090,71	R$ 8.090,71
VENETOCLAX	100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120	13	R$ 37.485,89	R$ 487.316,87

TOTAL: R$ 668.153,68

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de

medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O obinutuzumabe é registrado pela indústria farmacêutica Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sob o nome comercial de Gazyva?, na forma farmacêutica de solução para diluição para infusão, em frasco-ampola de dose única de 1.000 mg em 40 mL (25 mg/mL). Já o venetoclax é registrado pela empresa AbbVie Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Venclexta® na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 10, 50 e 100 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho de 2025 e com base nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o tratamento da leucemia linfocítica crônica com obinutuzumabe e venetoclax em primeira linha no cenário nacional.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, recomenda venetoclax + obinutuzumabe como uma opção para o tratamento de pacientes adultos com LLC somente se houver deleção 17p ou mutação TP53; ou não houver deleção 17p ou mutação TP53 e os pacientes forem inelegíveis para tratamento com fludarabina mais ciclofosfamida e rituximabe (FCR), ou bendamustina mais rituximabe (BR). Além disso, a viabilidade dos medicamentos no sistema de saúde britânico somente se dá por meio de acordos comerciais, com descontos confidenciais (12). Até o momento, para pacientes sem uma deleção 17p ou mutação TP53, cujo tratamento com FCR ou BR são adequados, venetoclax + obinutuzumabe não é recomendado para uso de rotina no NHS (13). Por outro lado, venetoclax + obinutuzumabe é recomendado para uso no Fundo de Medicamentos contra o Câncer (Cancer Drugs Fund) como uma opção para o tratamento de LLC em adultos apenas quando não houver a deleção 17p ou mutação TP53, e FCR ou BR forem adequados; além de seguirem as condições de contrato de acesso gerenciado para o medicamento, a partir do entendimento de que essa combinação tem o potencial de ser custo-efetivo para os recursos do NHS.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do sistema canadense, por meio da Revisão Pan-Canadense de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review – pCODR), recomenda tratamento com venetoclax + obinutuzumabe para pacientes adultos com LLC não tratada previamente, que não sejam elegíveis para tratamento com fludarabina, a partir das evidências disponíveis, em comparação com clorambucil + obinutuzumabe, mediante condições para o reembolso, entre as quai a redução de preço para melhorar a relação de custo-efetividade a um nível aceitável (14). Além disso, também recomenda o tratamento para pacientes com LLC não tratada previamente e que estejam com bom desempenho, desde que certas condições sejam atendidas: ser prescrito por um médico com experiência no tratamento da LLC e no monitoramento da terapia; e se o custo for reduzido substancialmente, a fim de ser considerado custo-efetivo para o sistema quando comparado com FCR, em pacientes cujo tratamento seja adequado. Pacientes que apresentarem progressão da doença durante o uso ou que não tolerarem o medicamento não serão elegíveis para cobertura contínua. O reembolso deve ser descontinuado após 12 meses de terapia (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão de aproximadamente 25% com venetoclax + obinutuzumabe, em relação ao tratamento com clorambucil + obinutuzumabe, sem impacto significativo na sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O principal estudo pertinente ao caso em tela, embora demonstre aumento de sobrevida livre de progressão, esse um desfecho substituto, da combinação obinutuzumabe + venetoclax, o comparador utilizado foi clorambucil + obinutuzumabe, um esquema de menor potência e atualmente pouco utilizado, especialmente no Brasil, onde são mais frequentes regimes como FCR ou bendamustina + rituximabe em pacientes com bom estado funcional. Apresentando, assim, uma limitação importante que não compara diretamente o esquema pleiteado com as já utilizadas no sistema público, o que reduz parcialmente o poder de inferência direta para nossa realidade. Além disso, conforme documentos acostados aos autos processuais, não foram esgotadas as alternativas quimioterápicas disponíveis no SUS.
Em relação ao perfil de custo-efetividade, cabe salientar que agências de avaliação de tecnologias de outros países, com renda maior do que a brasileira, recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, apenas, após acordo de redução de preço e mediante condições para o seu uso, para que o custo da tecnologia ficasse dentro de uma faixa aceitável de utilização dos recursos dos sistemas de saúde. Sendo razoável estimar que o tratamento pleiteado para o caso em tela tenha perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1266-1287. doi: 10.1002/ajh.25595. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31364186.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 21 de junho de 2018;131(25):2745–60.
3. Ministério da Saúde. Comissao Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único

de Saúde (CONITEC). Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. Relatório de recomendação nº 838. Junho de 2023. [acesso em 18 junho 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/rituximabe-associado-a-quimioterapia-com-fludarabina-e-ciclofosfamida-para-o-tratamento-de-primeira-linha-da-leucemia-linfocitica-cronica
4. Venetoclax: Drug information. UpToDate [Internet]. 2025. [acesso em 18 junho 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/venetoclax-drug-information?topicRef=4520&source=see_link#F46439794
5. Obinutuzumab: Drug information. UpToDate [Internet]. 2025. [acesso em 18 junho 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/obinutuzumab-drug-information?topicRef=4520&source=see_link#F22626890
6. Salvaris R, Opat S. An update of venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Future Oncol. 2021 Feb;17(4):371-387. doi: 10.2217/fon-2020-0640. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064021.
7. Rai KR, Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. UpToDate [Internet]. 2025. [citado 18 de junho de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma?search=leucemia%20linfocita%20cronica&topicRef=4545&source=see_link#H1712453115
8. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166681.
9. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4049-4060. doi: 10.1200/JCO.21.01181. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709929; PMCID: PMC8678026.
10. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1188-1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5. PMID: 32888452.
11. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024 Oct 31;144(18):1924-1935. doi: 10.1182/blood.2024024631. PMID: 39082668; PMCID: PMC11551846.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. 2020. [acesso em 18 junho 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta663
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia when there is no 17p deletion or TP53 mutation and FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) or BR (bendamustine, rituximab) are suitable (MA partial review of TA663) [ID6291]. In development [GID-TA11495] Expected publication date: 11 March 2026. [acesso em 18 junho de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11495
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Venetoclax (Venclexta) in combo with Obinutuzumab for CLL – Details. 2020. [acesso em 18 junho de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/venetoclax-venclexta-combo-obinutuzumab-cll-details
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Venetoclax (Venclexta). 2024. [acesso em 18 junho de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/venetoclax-1

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora, com 59 anos de idade, é portadora de leucemia linfocítica crônica (CID 10: C91.1), com diagnóstico recente confirmado. Apresenta sintomas B importantes, com destaque para perda ponderal significativa de aproximadamente 15 kg nos últimos três meses. Inicialmente, o tratamento de primeira linha prescrito à parte fora acalabrutinibe associado a venetoclax (Evento 1, RECEIT8; Evento 1, RECEIT9), sobre o qual realizou-se avaliação técnica (Evento 34, NOTATEC1). Após a avaliação, houve substituição do tratamento prescrito anteriormente para obinutuzumabe associado a venetoclax (Evento 52, LAUDO2; Evento 52, RECEIT3), o qual pleiteia em processo.
A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos > 5000 x 10 ^ 9/L), que pode ser acompanhada por anemia, plaquetopenia, sintomas constitucionais, esplenomegalia e linfonodomegalias (1). É uma doença indolente, o que significa que nem sempre requer tratamento e muitas vezes uma conduta expectante está indicada. Cabe salientar que a LLC é a neoplasia hematológica mais comum na terceira idade e é considerada uma doença incurável, mas que pode ser controlada através de tratamento quimioterápico e de suporte adequado (1).
A indicação de tratamento em 1ª e demais linhas subsequentes, conforme consenso internacional de especialistas, requer critérios de doença 'em atividade', a saber (2): hemoglobina < 10 g/dL ou plaquetas < 100 x 10^9 / L (mantendo tendência de queda - muitos casos mantém plaquetometrias estáveis por longos períodos, de maneira que muitos pacientes não necessitam de tratamento automaticamente), esplenomegalia (palpável > 6 cm abaixo do gradil costal esquerdo), linfonodos muito aumentados (> 10 cm no maior eixo), linfocitose progressiva (aumento em 50% após 2 meses, ou aumento em 100% em 6 meses), complicações auto-imunes (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica imune), acometimento extranodal sintomático, sintomas constitucionais (perda de peso > 10% em 6 meses, fadiga com ECOG 2 ou maior, febre > 38ºC por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração > 1 mês). Atualmente não existe DDT do Ministério da Saúde referente à Leucemia Linfocítica Crônica. Não existe uma combinação padrão de medicamentos usada para a doença. O tratamento medicamentoso considerado de primeira linha disponibilizado no SUS inclui os quimioterápicos fludarabina e ciclofosfamida. Atualmente, foi incorporado ao SUS o anticorpo monoclonal rituximabe para tratar a LLC (3).

Tecnologia 378312-B

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: (C91.1) Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VENETOCLAX

Via de administração: VO

Posologia: venetoclax 100 mg, doses escalonadas até chegar a 400 mg, por 12 meses.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: VENETOCLAX

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos associados a rituximabe, radioterapia e terapia paliativa/medidas de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VENETOCLAX

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VENETOCLAX

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VENETOCLAX

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O venetoclax é um inibidor oral, seletivo, da proteína BCL-2. Esta proteína impede o processo natural de morte das células do câncer, ou processo de autodestruição, chamado de apoptose, e está patologicamente superexpressa, sendo fundamental para a sobrevivência das células de LLC (4). Por sua vez, o obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado tipo II, que apresenta uma afinidade maior de ligação ao epítopo CD20, expresso na superfície de linfócitos pré-B e B maduros. Ao se ligar ao CD20, este fármaco ativa a citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade dependente de anticorpos e fagocitose celular dependente de anticorpos, resultando em morte celular (1,5,6). Na LLC, venetoclax + obinutuzumabe é utilizado em conjunto, a fim de aumentar a eficácia do tratamento, já que agem de duas formas diferentes contra as células cancerosas. Trata-se de um regime de dose fixa, sendo em geral administrado ao longo de um ano e seguido por um período sem tratamento (7).
O estudo CCL14, ensaio clínico randomizado (ECR), aberto, de fase 3, avaliou a eficácia e segurança da combinação venetoclax + obinutuzumabe (Ven-Obi) (n=216) (intervenção) versus clorambucil + obinutuzumabe (Clb-Obi) (n=216) (grupo controle), em pacientes com LLC previamente não tratados e com condições coexistentes (pacientes com escore CIRS > 6 ou clearance de creatinina <70 mL/min) (n=432 participantes) (8). A duração do tratamento em ambos os grupos consistiu em 12 ciclos com duração de 28 dias cada. Após um acompanhamento mediano de 28,1 meses, a combinação Ven-Obi reduziu significativamente a progressão da doença ou morte em relação a combinação Clb-Obi [hazard ratio (HR) de 0,35; IC95%, 0,23 a 0,53; P<0,001)]. Além disso, a sobrevida livre de progressão (SLP) (desfecho primário) estimada aos 24 meses foi de 88,2% (IC95%, 83,7 a 92,6) no grupo Ven-Obi, em comparação com 64,1% (IC95% 57,4 a 70,8) no grupo Clb-Obi. Ademais, na intenção de tratar a população, Ven-Obi resultou em taxas maiores de doença residual mínima (DRM) indetectável no sangue periférico (75,5% vs. 35,2%, P<0,001) e na medula óssea (56,9% vs. 17,1%, P<0,001), bem como em relação a resposta completa (49,5% vs. 23,1%, P<0,001) ou a resposta ao tratamento (84,7% vs. 71,3%, P<0,001). As porcentagens de pacientes com resposta completa e DRM no sangue periférico ou na medula óssea foram maiores também com Ven-Obi do que com Clb-Obi [sangue periférico, 42,1% vs. 14,4% (P<0,001); medula óssea, 33,8% vs. 10,6% (P<0,001)]. Pelo menos um evento adverso de qualquer grau ocorreu em 94,3% dos pacientes no grupo Ven-Obi e em 99,5% dos pacientes no grupo Clb-Obi, com

eventos adversos levando à descontinuação do tratamento ocorrendo em 16,0% e 15,4% dos pacientes, respectivamente. A neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 52,8% dos pacientes no grupo Ven-Obi e em 48,1% dos pacientes do grupo Clb-Obi, e infecções de grau 3 ou 4 ocorreram em 17,5% e 15%, respectivamente. Outros eventos comuns que podem ocorrer são trombocitopenia, anemia, diarreia, nausea, fadiga, dor musculoesquelética. A mortalidade por todas as causas foi de 9,3% no grupo Ven-Obi e 7,9% no grupo Clb-Obi (diferenças não significativas). Ressalta-se que, durante o período de acompanhamento, não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito à sobrevida global, dados ainda imaturos.

Estudos de seguimento sobre o ensaio clínico descrito acima demonstraram resultados potenciais sobre o tratamento com Ven-Obi, como maior SLP no grupo intervenção em comparação ao grupo controle (9,10). Em um acompanhamento mediano de 76,4 meses (IQR 52,5-80,5) (pacientes sem tratamento > 5 anos), a SLP permaneceu superior no grupo Ven-Obi (mediana, 76,2 vs 36,4 meses; HR 0,40; IC95%, 0,31-0,52; P<0,0001) (11). A taxa estimada de SLP após seis anos do ensaio clínico randomizado foi de 53,1% (IC95%, 45,9-60,3) para Ven-Obi e de 21,7% para Clb-Obi (IC95%, 15,8-27,6), e 65% ainda não haviam necessitado de outra terapia (vs 37,1%; HR, 0,44; IC95%, 0,33-0,58; P<0,0001). Nos dois braços, pacientes com maior risco da doença iniciaram antes o tratamento da linha seguinte. A sobrevida global (SG) foi estimada em 78,7% no grupo Ven-Obi e 69,2% no grupo Clb-Obi (HR, 0,69; IC95%, 0,48-1,01; P=0,052) (diferença não significativa). Medidas de qualidade de vida sugeriram que o uso de Ven-Obi não prejudicou a qualidade de vida e resultou em alívio mais precoce dos sintomas relacionados à LLC. Durante o período de observação foram relatados eventos adversos graves em 62,7% dos pacientes tratados com Ven-Obi (n=212) e em 47,2% com Clb-Obi (n=214). A maioria dos eventos ocorreu durante o tratamento, enquanto 9,9% (Ven-Obi) e 6,9% (Clb-Obi) ocorreram após o tratamento, sendo um dos principais a neutropenia também.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
OBINUTUZUMABE	1000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML	8	R$ 21.593,30	R$ 172.746,40
VENETOCLAX	100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7	1	R$ 8.090,71	R$ 8.090,71
VENETOCLAX	100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120	13	R$ 37.485,89	R$ 487.316,87

TOTAL: R$ 668.153,68

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O obinutuzumabe é registrado pela indústria farmacêutica Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sob o nome comercial de Gazyva?, na forma farmacêutica de solução para diluição para infusão, em frasco-ampola de dose única de 1.000 mg em 40 mL (25 mg/mL). Já o venetoclax é registrado pela empresa AbbVie Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Venclexta® na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 10, 50 e 100 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho de 2025 e com base nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o tratamento da leucemia linfocítica crônica com obinutuzumabe e venetoclax em primeira linha no cenário nacional.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, recomenda venetoclax + obinutuzumabe como uma opção para o tratamento de pacientes adultos com LLC somente se houver deleção 17p ou mutação TP53; ou não houver deleção 17p ou mutação TP53 e os pacientes forem inelegíveis para tratamento com fludarabina mais ciclofosfamida e rituximabe (FCR), ou bendamustina mais rituximabe (BR). Além disso, a viabilidade dos medicamentos no sistema de saúde britânico somente se dá por meio de acordos comerciais, com descontos confidenciais (12). Até o momento, para pacientes sem uma deleção 17p ou mutação TP53, cujo tratamento com FCR ou BR são adequados, venetoclax + obinutuzumabe não é recomendado para uso de rotina no NHS (13). Por outro lado, venetoclax + obinutuzumabe é recomendado para uso no Fundo de Medicamentos contra o Câncer (Cancer Drugs Fund) como uma opção para o tratamento de LLC em adultos apenas quando não houver a deleção 17p ou mutação TP53, e FCR ou BR forem adequados; além de seguirem as condições de contrato de acesso gerenciado para o medicamento, a partir do entendimento de que essa combinação tem o potencial de ser custo-efetivo para os recursos do NHS.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do sistema canadense, por meio da Revisão Pan-Canadense de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review – pCODR), recomenda tratamento com venetoclax + obinutuzumabe para pacientes adultos com LLC não tratada previamente, que não sejam elegíveis para tratamento com fludarabina, a partir das evidências disponíveis, em comparação com clorambucil + obinutuzumabe, mediante condições para o reembolso, entre as quai a redução de preço para melhorar a relação de custo-efetividade a um nível aceitável (14). Além disso, também recomenda o tratamento para pacientes com LLC não tratada previamente e que estejam com bom desempenho, desde que certas condições sejam atendidas: ser prescrito por um médico com experiência no tratamento da LLC e no monitoramento da terapia; e se o custo for reduzido substancialmente, a fim de ser considerado custo-efetivo para o sistema quando comparado com FCR, em pacientes cujo tratamento seja adequado. Pacientes que

apresentarem progressão da doença durante o uso ou que não tolerarem o medicamento não serão elegíveis para cobertura contínua. O reembolso deve ser descontinuado após 12 meses de terapia (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão de aproximadamente 25% com venetoclax + obinutuzumabe, em relação ao tratamento com clorambucil + obinutuzumabe, sem impacto significativo na sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O principal estudo pertinente ao caso em tela, embora demonstre aumento de sobrevida livre de progressão, esse um desfecho substituto, da combinação obinutuzumabe + venetoclax, o comparador utilizado foi clorambucil + obinutuzumabe, um esquema de menor potência e atualmente pouco utilizado, especialmente no Brasil, onde são mais frequentes regimes como FCR ou bendamustina + rituximabe em pacientes com bom estado funcional. Apresentando, assim, uma limitação importante que não compara diretamente o esquema pleiteado com as já utilizadas no sistema público, o que reduz parcialmente o poder de inferência direta para nossa realidade. Além disso, conforme documentos acostados aos autos processuais, não foram esgotadas as alternativas quimioterápicas disponíveis no SUS.
Em relação ao perfil de custo-efetividade, cabe salientar que agências de avaliação de tecnologias de outros países, com renda maior do que a brasileira, recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, apenas, após acordo de redução de preço e mediante condições para o seu uso, para que o custo da tecnologia ficasse dentro de uma faixa aceitável de utilização dos recursos dos sistemas de saúde. Sendo razoável estimar que o tratamento pleiteado para o caso em tela tenha perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1266-1287. doi: 10.1002/ajh.25595. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31364186.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 21 de junho de 2018;131(25):2745–60.
3. Ministério da Saúde. Comissao Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. Relatório de recomendação nº 838. Junho de 2023. [acesso em 18 junho 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/rituximabe-associado-a-quimioterapia-com-fludarabina-e-ciclofosfamida-para-o-tratamento-de-primeira-linha-da-leucemia-linfocitica-cronica
4. Venetoclax: Drug information. UpToDate [Internet]. 2025. [acesso em 18 junho 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/venetoclax-drug-information?topicRef=4520&source=see_link#F46439794
5. Obinutuzumab: Drug information. UpToDate [Internet]. 2025. [acesso em 18 junho 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/obinutuzumab-drug-information?topicRef=4520&source=see_link#F22626890
6. Salvaris R, Opat S. An update of venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Future Oncol. 2021 Feb;17(4):371-387. doi: 10.2217/fon-2020-0640. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064021.
7. Rai KR, Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. UpToDate [Internet]. 2025. [citado 18 de junho de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma?search=leucemia%20linfocita%20cronica&topicRef=4545&source=see_link#H1712453115
8. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166681.
9. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4049-4060. doi: 10.1200/JCO.21.01181. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709929; PMCID: PMC8678026.
10. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1188-1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5. PMID: 32888452.
11. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024 Oct 31;144(18):1924-1935. doi: 10.1182/blood.2024024631. PMID: 39082668; PMCID: PMC11551846.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. 2020. [acesso em 18 junho 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta663
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia when there is no 17p deletion or TP53 mutation and FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) or BR (bendamustine, rituximab) are suitable (MA partial review of TA663) [ID6291]. In development [GID-TA11495] Expected publication

date: 11 March 2026. [acesso em 18 junho de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11495
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Venetoclax (Venclexta) in combo with Obinutuzumab for CLL – Details. 2020. [acesso em 18 junho de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/venetoclax-venclexta-combo-obinutuzumab-cll-details
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Venetoclax (Venclexta). 2024. [acesso em 18 junho de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/venetoclax-1

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora, com 59 anos de idade, é portadora de leucemia linfocítica crônica (CID 10: C91.1), com diagnóstico recente confirmado. Apresenta sintomas B importantes, com destaque para perda ponderal significativa de aproximadamente 15 kg nos últimos três meses. Inicialmente, o tratamento de primeira linha prescrito à parte fora acalabrutinibe associado a venetoclax (Evento 1, RECEIT8; Evento 1, RECEIT9), sobre o qual realizou-se avaliação técnica (Evento 34, NOTATEC1). Após a avaliação, houve substituição do tratamento prescrito anteriormente para obinutuzumabe associado a venetoclax (Evento 52, LAUDO2; Evento 52, RECEIT3), o qual pleiteia em processo.
A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos > 5000 x 10 ^ 9/L), que pode ser acompanhada por anemia, plaquetopenia, sintomas constitucionais, esplenomegalia e linfonodomegalias (1). É uma doença indolente, o que significa que nem sempre requer tratamento e muitas vezes uma conduta expectante está indicada. Cabe salientar que a LLC é a neoplasia hematológica mais comum na terceira idade e é considerada uma doença incurável, mas que pode ser controlada através de tratamento quimioterápico e de suporte adequado (1).
A indicação de tratamento em 1ª e demais linhas subsequentes, conforme consenso internacional de especialistas, requer critérios de doença ‘em atividade’, a saber (2): hemoglobina < 10 g/dL ou plaquetas < 100 x 10^9 / L (mantendo tendência de queda - muitos casos mantém plaquetometrias estáveis por longos períodos, de maneira que muitos pacientes não necessitam de tratamento automaticamente), esplenomegalia (palpável > 6 cm abaixo do gradil costal esquerdo), linfonodos muito aumentados (> 10 cm no maior eixo), linfocitose progressiva (aumento em 50% após 2 meses, ou aumento em 100% em 6 meses), complicações auto-imunes (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica imune), acometimento extranodal sintomático, sintomas constitucionais (perda de peso > 10% em 6 meses, fadiga com ECOG 2 ou maior, febre > 38ºC por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração > 1 mês). Atualmente não existe DDT do Ministério da Saúde referente à Leucemia Linfocítica Crônica. Não existe uma combinação padrão de medicamentos usada para a doença. O tratamento medicamentoso considerado de primeira linha disponibilizado no SUS inclui os quimioterápicos fludarabina e ciclofosfamida. Atualmente, foi incorporado ao SUS o anticorpo monoclonal rituximabe para tratar a LLC (3).