Nota Técnica 398104

Data de conclusão: 02/09/2025 14:56:32

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/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 398104-A

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica (C91.1)

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: Ciclos 1 a 3: Ibrutinibe 420 mg VO diário;
Ciclo 4: Ibrutinibe 420 mg VO diário
Venetoclax:
20 mg vo d1-d7
50 mg vo d8-d14
100 mg vo d15-d21
200 mg vo d22-d28;
Ciclos 5-15: Ibrutinibe 420 mg VO diário; Venetoclax 400 mg VO diário.

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. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível.

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: O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear o BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepático (6). Entre seus efeitos adversos estão distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas.
O venetoclax é um inibidor da proteína BCL-2 (B cell CLL lymphoma 2), responsável pelos mecanismos reguladores do processo apoptótico (também conhecido por morte celular programada). Ele também retarda o agravamento (piora) da doença. A superexpressão de Bcl-2 tem sido demonstrada em várias doenças malignas do sangue e tumores sólidos, e tem sido implicada como um fator de resistência para determinados agentes terapêuticos. Em 2018, foi aprovada para pacientes com LCC com ou sem deleção do gene 17p, que receberam pelo menos um tipo de terapia (7).
O uso associado de ibrutinibe com venetoclax em pacientes com LLC recidivada ou refratária foi avaliado no estudo CLARITY. Trata-se de um ensaio clínico fase II que incluiu 54 pacientes que fizeram uso prévio de fludarabina e ciclofosfamida ou rituximabe, que apresentavam o cromossomo del (17p) e tiveram falha na primeira linha de tratamento. Os pacientes foram tratados inicialmente com ibrutinibe (420mg/dia) em monoterapia por oito semanas. Nesse período, quatro pacientes discontinuaram o tratamento e não iniciaram a associação com venetoclax. O restante (n=50) iniciou a associação com ibrutinibe no dia 1 da semana 9. Foi realizada avaliação do sangue periférico e da medula óssea além da realização da tomografia computadorizada antes do início do ibrutinibe, na semana 8 (antes do início da associação com venetoclax), no mês 8 (6 meses após o início da associação) além dos meses 14 e 26. O desfecho primário foi doença residual mínima (MRD-minimal residual disease). Os resultados mostraram que houve um aumento no nível de LLC no sangue periférico durante as primeiras 8 semanas de terapia com ibrutinibe (aumento absoluto mediano, 27,3 × 109/L; intervalo, diminuição de 376 × 109/L para aumento de 404 × 109/L). O desfecho primário foi a proporção de pacientes com medula óssea negativa para MRD. Esse resultado foi alcançado em 19 (36%) de 53 pacientes, o que, portanto, excedeu a a expectativa de que 30% dos pacientes se tornassem negativos para MRD. Vinte e oito (53%) dos 53 pacientes negativaram para MRD na medula óssea no mês 14. Trinta e nove (81%) de 48 pacientes não apresentaram LLC morfologicamente evidente na biópsia da medula óssea. Melhora contínua foi observada na redução de MRD, com 11 (44%) de 25 pacientes atingindo MRD ou menos por citometria de fluxo no mês 26. Em relação aos aspectos de segurança, foram relatadas duas suspeitas de reações adversas graves inesperadas, 36 eventos adversos graves, 99 eventos adversos de

grau 3 ou 4 e 1.049 eventos adversos. Houve nove infecções de grau 3 ou 4 e 34 episódios de neutropenia de grau 3 ou 4 (8).
Condoluci et al, 2025 também estudaram a associação de ibrutinibe e venetoclax no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) recidivada/refratária. Estudos que investigam a administração intravenosa geralmente começam com um curto curso inicial de ibrutinibe, seguido pela introdução de venetoclax por um período limitado, tipicamente 12 meses. O estudo Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) 34/17 é um ensaio clínico de fase II, multicêntrico e de braço único, que avalia a eficácia de um esquema intravenoso modificado em pacientes com LLC recidivada/refratária (R/R). A fase de introdução com ibrutinibe foi estendida para 6 meses para reduzir a carga tumoral e o risco relacionado à síndrome de lise tumoral (SLT). Além disso, a fase de tratamento com administração intravenosa é prolongada para um mínimo de 24 meses a fim de aumentar a taxa de doença residual mínima indetectável (uMRD). O desfecho primário foi a taxa de resposta completa ou resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea (RC/RCi) com uMRD na medula óssea (MO) e no sangue periférico (SP). Os desfechos secundários incluíram a avaliação da proporção de pacientes em transição para uma categoria de baixo risco para SLT após receber ibrutinibe como tratamento introdutório. Dos 30 pacientes inscritos com LLC R/R, 40,0% atingiram RC/RCi de uMRD por análise de intenção de tratar, e 53,3% apresentaram uMRD na medula óssea e sangue periférico Após o período introdutório com ibrutinibe, 57,1% dos pacientes atingiram baixo risco de SLT. No ciclo 31, a taxa de sobrevida livre de progressão foi de 89,9% (9).
Estudo clínico denominado HOVON 141/VISIONA, multicêntrico, internacional, aberto, randomizado, fase II. Foram incluídos 225 pacientes, que receberam 15 ciclos (28 dias cada) de ibrutinibe oral (420mg) administrados em monoterapia nos primeiros 2 ciclos e em seguida o venetoclax foi adicionado no dia 1 do ciclo 3. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), e os secundários foram o nível de DRM nos ciclos 9, 12 e 15 e após a cessação do tratamento em todos os pacientes; sobrevida global, taxa de resposta geral, definida como uma resposta igual ou melhor que a resposta parcial. Pacientes que atingiram DRM indetectável em 4 anos (<10?4,citometria de fluxo) no sangue e na medula óssea no ciclo 15 (C15) foram randomizados 2:1 entre a interrupção do tratamento com reinício de I+V após DRM2 detectável (dMRD2; sensibilidade de ?10?2 por citometria de fluxo) e manutenção com ibrutinibe. Pacientes positivos para DRM4 no ciclo 15 (C15) permaneceram com ibrutinibe (braço dMRD4, definido pela sensibilidade à DRM ?10?4 por citometria de fluxo). Com uma mediana de 51,7 meses, a sobrevida global (SG) estimada em 4 anos foi de 88%, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 81%; 14% dos pacientes necessitaram de tratamento de próxima linha. Para os pacientes randomizados para interrupção do tratamento, 40% reiniciaram a terapia conforme o protocolo devido à dMRD2. Não houve diferença entre a interrupção do tratamento, a manutenção com ibrutinibe ou o braço dMRD4 que continuou com ibrutinibe para sobrevida global, sobrevida livre de progressão (SLP) a partir do C15 da randomização. Menor toxicidade foi demonstrada para o braço de interrupção do tratamento. A interrupção e o reinício de I+V guiados por MRD para LLC R/R são viáveis, reduzem a toxicidade em comparação com o inibidor de BTK por tempo indeterminado, ao mesmo tempo em que proporcionam taxas de SLP comparáveis (10).
No seu relatório, a CONITEC realizou ampla busca na literatura científica para avaliar se o ibrutinibe é eficaz, seguro, eficiente e viável economicamente para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas (1). Foram realizadas buscas no PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e LILACS, além da busca manual, considerando ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ibrutinibe para o tratamento de pacientes com

LLC RR. Foram incluídos dois estudos, sendo um ECR e uma revisão sistemática com meta-análise indireta. O ECR identificou maior eficácia do ibrutinibe em relação ao comparador selecionado (i.e rituximabe), (sobrevida global: HR 0,446 [IC 95% 0,221–0,900], sobrevida livre de progressão: HR 0,180 [IC 95% 0,105–0,308] e taxa de resposta global: 53,8% vs 7,4%, p<0,0001) e semelhança no perfil de segurança, apesar da ausência do reporte de parâmetros estatísticos (eventos adversos gerais 99% vs 90,4% e grau 3/4 82,7% vs 59,6%). Paralelamente, a revisão sistemática identificou maior eficácia para o ibrutinibe em relação ao grupo que recebeu tratamentos escolhidos pelo médico, tanto para sobrevida global (HR 0,25 [IC 95%, 0,12-0,54), quanto para sobrevida livre de progressão (HR 0,06 [IC 95%, 0,04-0,11]). A qualidade de evidência, conforme avaliação realizada pelo sistema GRADE, variou de baixa a moderada a depender dos comparadores e desfechos avaliados.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Ibrutinibe 420mg (ciclo 1 a 15)	420 mg com rev15 CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS x30		R$ 36.354,78	R$ 549.821,70
Venetoclax (ciclo 4 d1 a d7)	10 MG COM REV01 CT BL AL PLAS TRANS X 14		R$ 437,41	R$ 437,41
Venetoclax 50 mg (ciclo 4 d8 a d14)	50 MG COM REV01 CT BL AL PLAS TRANS X 7		R$ 1.093,21	R$ 1.093,21
Venetoclax (ciclo 4 d15 a d21)	100 MG COM REV03 CT FR PLAS OPC X 120		R$ 37.485,89	R$ 112.457,67
Venetoclax (ciclo 4 200mg d22 - d28				
Venetoclax (ciclo 5 a 15)				
TOTAL				R$ 663.809,99

* 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 venetoclax é produzido pela empresa Abbvie Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Venclexta® na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 10, 50 e 100 mg. O rituximabe é produzido por diversas companhias farmacêuticas. Por meio de consulta a tabela CMED, realizada em agosto de 2025, e com base na prescrição médica informada no processo, foi elaborada a tabela acima.
Não foram localizadas análises econômicas desta tecnologia para este cenário clínico na realidade brasileira.
O relatório de recomendação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema do Reino Unido recomenda o tratamento com venetoclax associado a ibrutinibe para adultos com LLC não tratados previamente e com acordo comercial entre ambos os medicamentos (9). As estimativas das análises de custo-efetividade foram feitas comparando este esquema terapêutico com ibrutinibe e demonstraram que a associação é custo-efetiva naquele sistema de saúde, em comparação com o ibrutinibe. Apesar disso, a incorporação do tratamento foi recomendada apenas se a empresa o fornecesse conforme acordo comercial. Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) apresentou um relatório semelhante (12).
A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? divulgou relatórios sobre o uso de com venetoclax associado a rituximabe na LLC refratário ou recidivado e concluiu pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde daquele país (13). Dessa forma, o CADTH só recomendou o reembolso desse tratamento após uma redução substancial do preço para melhorar a relação custo-benefício a um nível aceitável.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado. Não existem estudos comparativos. Pacientes tratados com a combinação podem apresentar 88% de taxa de sobrevida global em 4 anos.

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

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora pleiteia receber venetoclax associado a ibrutinibe para o tratamento de segunda linha da LLC. Existem ensaios clínicos de fase II demonstrando maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com LLC recidivante ou refratária, como o caso em tela.
Em relação ao custo da tecnologia, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; 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, 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. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. Expert Rev Hematol. 2017;10(2):137–46.

2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):1052–7.

3. Marti GE, Faguet G, Bertin P, Agee J, Washington G, Ruiz S, et al. CD20 and CD5 expression in B?chronic lymphocytic leukemia. Ann N Y Acad Sci. 1992;651(1):480–3.

4. Tsang M, Parikh SA. A concise review of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(1):29–38.

5. Rai KR, Stilgenbauer S. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. UpToDate 2020 [Acesso em 06/05/2020]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia

6. Ibrutinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 3 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information

7. Venetoclax: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank . Online. Disponível em :https://go.drugbank.com/drugs/DB11581.

8. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K,Muñoz-Vicente S, Yates F, Bishop R, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. Journal of Clinical Oncology. 2019 Jul 11;37(30):2722–9.

9. Condoluci A, Romano I, Dietrich D, Pini K, Georg Stussi, Müller G, et al. Ibrutinib Lead-in followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia - SAKK 34/17. Blood. 2025 Feb 26;

10. Niemann CU, Dubois J, Kazem Nasserinejad, Caspar da Cunha-Bang, Kersting S, Enggaard L, et al. Long term follow-up of MRD guided treatment of Ibrutinib plus Venetoclax for Relapsed CLL: phase 2 VISION/HO141 trial. Blood Advances. 2025 Apr 18

11. CONITEC. Ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas. Relatório de Recomendação Nº 900. Maio de 2024. Disponível emhttps://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/ibrutinibe-no-tratamento-de-pacientes-com-leucemia-linfocitica-cronica-recidivada-ou-refrataria-llc-rr-que-sao-

inelegiveis-ao-tratamento-com-analogos-de-purina

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia. [TA897]. Published date: 31 May 2023.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documento intitulado “Solicitação de Medicação via Judicial”, a parte autora apresenta diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica/Linforma Linfocítico de Pequenas Células RAI IV- Binet C (CID 10 C91.1) com anemia e plaquetopenia além de visceromegalia desde junho de 2025. Em tratamento com esquema de FC (fludarabina e ciclofosfamida) porém não obtendo resposta clínica ao tratamento. Apresenta fator citogenético de mau prognóstico - mutação do TP53, o que provavelmente está conferindo resistência à quimioterapia em uso disponível pelo SUS (Evento 1, OUT10, Página 1). Consta nos autos, a realização do exame anatomopatológico com a seguinte conclusão: os achados imuno-histoquímicos são consistentes com linfoma não Hodgkin de células B periféricas, de tipo linfocítico (Evento 1, OUT10, Página 5). Foi também anexado ao processo exame de sequenciamento completo do gene TP53 em sangue total com o seguinte resumo de resultado: variante clinicamente relevante e classificação patogênica (Evento 1, OUT10, Página 6). Nesse contexto, pleiteia tratamento com venetoclax e ibrutinibe.
O Linfoma Linfocítico de Pequenas Células, ou a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), frequentemente consideradas diferentes apresentações clínicas da mesma doença, são as neoplasias hematológicas mais comuns na terceira idade, de característica indolente e que mais frequentemente requerem apenas vigilância ativa sem a necessidade de intervenções (1) . A LLC é definida como uma desordem linfoproliferativa, composta por linfócitos B redondos monomórficos envolvendo sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides (2,3). Quando assintomática ao diagnóstico, não requer tratamento. Em cerca de metade dos casos, pacientes sintomáticos podem apresentar febre, perda de peso, sudorese noturna, anemia e plaquetopenia significativas, além de aumento dos gânglios linfáticos e esplenomegalia (4). Esses pacientes são considerados imunossuprimidos pela sua doença e apresentam maior risco de infecções. A LLC também aumenta a vulnerabilidade a infecções por meio de alterações na imunidade humoral e mediada por células. Ademais,cabe salientar que a LLC é considerada uma doença incurável, mas pode ser controlada com tratamento quimioterápico e de suporte adequados (5).
Atualmente, existem múltiplas opções farmacológicas para o tratamento de LLC, cuja indicação depende do estadiamento da doença, da sintomatologia do paciente, de marcadores genéticos e da resposta a terapêuticas previamente empregadas (1). No âmbito do Ministério da Saúde, não encontramos recomendação específica para o tratamento da LLC, uma vez que até o momento, não existe Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) para a doença em questão.
Na literatura, recomenda-se usualmente o esquema R-FC (rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida) como primeira linha de tratamento a pacientes com doença ativa, sem deleções TP53, relativamente jovens (menos de 65 anos) e sem comorbidades maiores (1,5). Bendamustina ou clorambucil associados a rituximabe podem ser considerados alternativamente em pacientes com mais de 65 anos. Em pacientes com condições físicas

prejudicadas podem ser utilizados: venetoclax, obinutuzumabe, ibrutinibe, acalabrutinibe, clorambucil em monoterapia ou associados, a depender da regulamentação de uso e disponibilidade das opções medicamentosas.
Diferentemente de outras neoplasias, pacientes diagnosticados com LLC não são curados com terapia convencional - ou seja, eventualmente, apresentarão progressão da doença (5). Tendo em vista que virtualmente todos os pacientes terão recidivas, avalia-se a eficácia do tratamento por meio da resposta inicial, completa ou parcial, e do período ganho de sobrevida livre de progressão de doença. Em caso de boa resposta terapêutica, pode-se inclusive realizar retratamento com os mesmos esquemas anteriores (5).

Tecnologia 398104-B

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica (C91.1)

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: IBRUTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: Ciclos 1 a 3: Ibrutinibe 420 mg VO diário;
Ciclo 4: Ibrutinibe 420 mg VO diário
Venetoclax:
20 mg vo d1-d7
50 mg vo d8-d14
100 mg vo d15-d21
200 mg vo d22-d28;
Ciclos 5-15: Ibrutinibe 420 mg VO diário; Venetoclax 400 mg VO diário.

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: IBRUTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IBRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IBRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IBRUTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear o BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepático (6). Entre seus efeitos adversos estão

distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas.
O venetoclax é um inibidor da proteína BCL-2 (B cell CLL lymphoma 2), responsável pelos mecanismos reguladores do processo apoptótico (também conhecido por morte celular programada). Ele também retarda o agravamento (piora) da doença. A superexpressão de Bcl-2 tem sido demonstrada em várias doenças malignas do sangue e tumores sólidos, e tem sido implicada como um fator de resistência para determinados agentes terapêuticos. Em 2018, foi aprovada para pacientes com LCC com ou sem deleção do gene 17p, que receberam pelo menos um tipo de terapia (7).
O uso associado de ibrutinibe com venetoclax em pacientes com LLC recidivada ou refratária foi avaliado no estudo CLARITY. Trata-se de um ensaio clínico fase II que incluiu 54 pacientes que fizeram uso prévio de fludarabina e ciclofosfamida ou rituximabe, que apresentavam o cromossomo del (17p) e tiveram falha na primeira linha de tratamento. Os pacientes foram tratados inicialmente com ibrutinibe (420mg/dia) em monoterapia por oito semanas. Nesse período, quatro pacientes discontinuaram o tratamento e não iniciaram a associação com venetoclax. O restante (n=50) iniciou a associação com ibrutinibe no dia 1 da semana 9. Foi realizada avaliação do sangue periférico e da medula óssea além da realização da tomografia computadorizada antes do início do ibrutinibe, na semana 8 (antes do início da associação com venetoclax), no mês 8 (6 meses após o início da associação) além dos meses 14 e 26. O desfecho primário foi doença residual mínima (MRD-minimal residual disease). Os resultados mostraram que houve um aumento no nível de LLC no sangue periférico durante as primeiras 8 semanas de terapia com ibrutinibe (aumento absoluto mediano, 27,3 × 109/L; intervalo, diminuição de 376 × 109/L para aumento de 404 × 109/L). O desfecho primário foi a proporção de pacientes com medula óssea negativa para MRD. Esse resultado foi alcançado em 19 (36%) de 53 pacientes, o que, portanto, excedeu a a expectativa de que 30% dos pacientes se tornassem negativos para MRD. Vinte e oito (53%) dos 53 pacientes negativaram para MRD na medula óssea no mês 14. Trinta e nove (81%) de 48 pacientes não apresentaram LLC morfologicamente evidente na biópsia da medula óssea. Melhora contínua foi observada na redução de MRD, com 11 (44%) de 25 pacientes atingindo MRD ou menos por citometria de fluxo no mês 26. Em relação aos aspectos de segurança, foram relatadas duas suspeitas de reações adversas graves inesperadas, 36 eventos adversos graves, 99 eventos adversos de grau 3 ou 4 e 1.049 eventos adversos. Houve nove infecções de grau 3 ou 4 e 34 episódios de neutropenia de grau 3 ou 4 (8).
Condoluci et al, 2025 também estudaram a associação de ibrutinibe e venetoclax no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) recidivada/refratária. Estudos que investigam a administração intravenosa geralmente começam com um curto curso inicial de ibrutinibe, seguido pela introdução de venetoclax por um período limitado, tipicamente 12 meses. O estudo Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) 34/17 é um ensaio clínico de fase II, multicêntrico e de braço único, que avalia a eficácia de um esquema intravenoso modificado em pacientes com LLC recidivada/refratária (R/R). A fase de introdução com ibrutinibe foi estendida para 6 meses para reduzir a carga tumoral e o risco relacionado à síndrome de lise tumoral (SLT). Além disso, a fase de tratamento com administração intravenosa é prolongada para um mínimo de 24 meses a fim de aumentar a taxa de doença residual mínima indetectável (uMRD). O desfecho primário foi a taxa de resposta completa ou resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea (RC/RCi) com uMRD na medula óssea (MO) e no sangue periférico (SP). Os desfechos secundários incluíram a avaliação da proporção de pacientes em transição para uma categoria de baixo risco para SLT após receber ibrutinibe como tratamento introdutório. Dos 30 pacientes inscritos com LLC R/R, 40,0% atingiram RC/RCi de uMRD por análise de intenção de tratar, e 53,3% apresentaram uMRD na medula

óssea e sangue periférico Após o período introdutório com ibrutinibe, 57,1% dos pacientes atingiram baixo risco de SLT. No ciclo 31, a taxa de sobrevida livre de progressão foi de 89,9% (9).

Estudo clínico denominado HOVON 141/VISIONA, multicêntrico, internacional, aberto, randomizado, fase II. Foram incluídos 225 pacientes, que receberam 15 ciclos (28 dias cada) de ibrutinibe oral (420mg) administrados em monoterapia nos primeiros 2 ciclos e em seguida o venetoclax foi adicionado no dia 1 do ciclo 3. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), e os secundários foram o nível de DRM nos ciclos 9, 12 e 15 e após a cessação do tratamento em todos os pacientes; sobrevida global, taxa de resposta geral, definida como uma resposta igual ou melhor que a resposta parcial. Pacientes que atingiram DRM indetectável em 4 anos (<10?4,citometria de fluxo) no sangue e na medula óssea no ciclo 15 (C15) foram randomizados 2:1 entre a interrupção do tratamento com reinício de I+V após DRM2 detectável (dMRD2; sensibilidade de ?10?2 por citometria de fluxo) e manutenção com ibrutinibe. Pacientes positivos para DRM4 no ciclo 15 (C15) permaneceram com ibrutinibe (braço dMRD4, definido pela sensibilidade à DRM ?10?4 por citometria de fluxo). Com uma mediana de 51,7 meses, a sobrevida global (SG) estimada em 4 anos foi de 88%, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 81%; 14% dos pacientes necessitaram de tratamento de próxima linha. Para os pacientes randomizados para interrupção do tratamento, 40% reiniciaram a terapia conforme o protocolo devido à dMRD2. Não houve diferença entre a interrupção do tratamento, a manutenção com ibrutinibe ou o braço dMRD4 que continuou com ibrutinibe para sobrevida global, sobrevida livre de progressão (SLP) a partir do C15 da randomização. Menor toxicidade foi demonstrada para o braço de interrupção do tratamento. A interrupção e o reinício de I+V guiados por MRD para LLC R/R são viáveis, reduzem a toxicidade em comparação com o inibidor de BTK por tempo indeterminado, ao mesmo tempo em que proporcionam taxas de SLP comparáveis (10).

No seu relatório, a CONITEC realizou ampla busca na literatura científica para avaliar se o ibrutinibe é eficaz, seguro, eficiente e viável economicamente para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas (1). Foram realizadas buscas no PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e LILACS, além da busca manual, considerando ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ibrutinibe para o tratamento de pacientes com LLC RR. Foram incluídos dois estudos, sendo um ECR e uma revisão sistemática com meta-análise indireta. O ECR identificou maior eficácia do ibrutinibe em relação ao comparador selecionado (i.e rituximabe), (sobrevida global: HR 0,446 [IC 95% 0,221–0,900], sobrevida livre de progressão: HR 0,180 [IC 95% 0,105–0,308] e taxa de resposta global: 53,8% vs 7,4%, p<0,0001) e semelhança no perfil de segurança, apesar da ausência do reporte de parâmetros estatísticos (eventos adversos gerais 99% vs 90,4% e grau 3/4 82,7% vs 59,6%). Paralelamente, a revisão sistemática identificou maior eficácia para o ibrutinibe em relação ao grupo que recebeu tratamentos escolhidos pelo médico, tanto para sobrevida global (HR 0,25 [IC 95%, 0,12-0,54), quanto para sobrevida livre de progressão (HR 0,06 [IC 95%, 0,04-0,11]). A qualidade de evidência, conforme avaliação realizada pelo sistema GRADE, variou de baixa a moderada a depender dos comparadores e desfechos avaliados.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Ibrutinibe 420mg (ciclo 1 a 15)	420 mg com rev15 CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS x30		R$ 36.354,78	R$ 549.821,70

Venetoclax (ciclo 4 d1 a d7)	10 MG COM REV01 CT BL AL PLAS TRANS X 14	R$ 437,41	R$ 437,41
Venetoclax 50 mg (ciclo 4 d8 a d14)	50 MG COM REV01 CT BL AL PLAS TRANS X 7	R$ 1.093,21	R$ 1.093,21
Venetoclax (ciclo 4 d15 a d21)	100 MG COM REV03 CT FR PLAS OPC X 120	R$ 37.485,89	R$ 112.457,67
Venetoclax (ciclo 4 200mg d22 - d28			
Venetoclax (ciclo 5 a 15)			
TOTAL			R$ 663.809,99

* 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 venetoclax é produzido pela empresa Abbvie Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Venclexta® na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 10, 50 e 100 mg. O rituximabe é produzido por diversas companhias farmacêuticas. Por meio de consulta a tabela CMED, realizada em agosto de 2025, e com base na prescrição médica informada no processo, foi elaborada a tabela acima.

Não foram localizadas análises econômicas desta tecnologia para este cenário clínico na realidade brasileira.

O relatório de recomendação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema do Reino Unido recomenda o tratamento com venetoclax associado a ibrutinibe para adultos com LLC não tratados previamente e com acordo comercial entre ambos os medicamentos (9). As estimativas das análises de custo-efetividade foram feitas comparando este esquema terapêutico com ibrutinibe e demonstraram que a associação é custo-efetiva naquele sistema de saúde, em comparação com o ibrutinibe. Apesar disso, a incorporação do tratamento foi recomendada apenas se a empresa o fornecesse conforme acordo comercial. Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) apresentou um relatório semelhante (12). A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? divulgou

relatórios sobre o uso de com venetoclax associado a rituximabe na LLC refratário ou recidivado e concluiu pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde daquele país (13). Dessa forma, o CADTH só recomendou o reembolso desse tratamento após uma redução substancial do preço para melhorar a relação custo-benefício a um nível aceitável.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado. Não existem estudos comparativos. Pacientes tratados com a combinação podem apresentar 88% de taxa de sobrevida global em 4 anos.

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

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora pleiteia receber venetoclax associado a ibrutinibe para o tratamento de segunda linha da LLC. Existem ensaios clínicos de fase II demonstrando maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com LLC recidivante ou refratária, como o caso em tela.
Em relação ao custo da tecnologia, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; 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, 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. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. Expert Rev Hematol. 2017;10(2):137–46.

2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):1052–7.

3. Marti GE, Faguet G, Bertin P, Agee J, Washington G, Ruiz S, et al. CD20 and CD5 expression in B?chronic lymphocytic leukemia. Ann N Y Acad Sci. 1992;651(1):480–3.

4. Tsang M, Parikh SA. A concise review of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(1):29–38.

5. Rai KR, Stilgenbauer S. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. UpToDate 2020 [Acesso em 06/05/2020]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia

6. Ibrutinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 3 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information

7. Venetoclax: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank . Online. Disponível em :https://go.drugbank.com/drugs/DB11581.

8. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K,Muñoz-Vicente S, Yates F, Bishop R, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. Journal of Clinical Oncology. 2019 Jul 11;37(30):2722–9.

9. Condoluci A, Romano I, Dietrich D, Pini K, Georg Stussi, Müller G, et al. Ibrutinib Lead-in followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia - SAKK 34/17. Blood. 2025 Feb 26;

10. Niemann CU, Dubois J, Kazem Nasserinejad, Caspar da Cunha-Bang, Kersting S, Enggaard L, et al. Long term follow-up of MRD guided treatment of Ibrutinib plus Venetoclax for Relapsed CLL: phase 2 VISION/HO141 trial. Blood Advances. 2025 Apr 18

11. CONITEC. Ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas. Relatório de Recomendação Nº 900. Maio de 2024. Disponível emhttps://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/ibrutinibe-no-tratamento-de-pacientes-com-leucemia-linfocitica-cronica-recidivada-ou-refrataria-llc-rr-que-sao-inelegiveis-ao-tratamento-com-analogos-de-purina

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia. [TA897]. Published date: 31 May 2023.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documento intitulado “Solicitação de Medicação via Judicial”, a parte autora apresenta diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica/Linforma Linfocítico de Pequenas Células RAI IV- Binet C (CID 10 C91.1) com anemia e plaquetopenia além de visceromegalia desde junho de 2025. Em tratamento com esquema de FC (fludarabina e ciclofosfamida) porém não obtendo resposta clínica ao tratamento. Apresenta fator citogenético de mau prognóstico - mutação do TP53, o que provavelmente está conferindo resistência à

quimioterapia em uso disponível pelo SUS (Evento 1, OUT10, Página 1). Consta nos autos, a realização do exame anatomopatológico com a seguinte conclusão: os achados imuno-histoquímicos são consistentes com linfoma não Hodgkin de células B periféricas, de tipo linfocítico (Evento 1, OUT10, Página 5). Foi também anexado ao processo exame de sequenciamento completo do gene TP53 em sangue total com o seguinte resumo de resultado: variante clinicamente relevante e classificação patogênica (Evento 1, OUT10, Página 6). Nesse contexto, pleiteia tratamento com venetoclax e ibrutinibe.

O Linfoma Linfocítico de Pequenas Células, ou a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), frequentemente consideradas diferentes apresentações clínicas da mesma doença, são as neoplasias hematológicas mais comuns na terceira idade, de característica indolente e que mais frequentemente requerem apenas vigilância ativa sem a necessidade de intervenções (1) . A LLC é definida como uma desordem linfoproliferativa, composta por linfócitos B redondos monomórficos envolvendo sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides (2,3). Quando assintomática ao diagnóstico, não requer tratamento. Em cerca de metade dos casos, pacientes sintomáticos podem apresentar febre, perda de peso, sudorese noturna, anemia e plaquetopenia significativas, além de aumento dos gânglios linfáticos e esplenomegalia (4). Esses pacientes são considerados imunossuprimidos pela sua doença e apresentam maior risco de infecções. A LLC também aumenta a vulnerabilidade a infecções por meio de alterações na imunidade humoral e mediada por células. Ademais,cabe salientar que a LLC é considerada uma doença incurável, mas pode ser controlada com tratamento quimioterápico e de suporte adequados (5).

Atualmente, existem múltiplas opções farmacológicas para o tratamento de LLC, cuja indicação depende do estadiamento da doença, da sintomatologia do paciente, de marcadores genéticos e da resposta a terapêuticas previamente empregadas (1). No âmbito do Ministério da Saúde, não encontramos recomendação específica para o tratamento da LLC, uma vez que até o momento, não existe Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) para a doença em questão.

Na literatura, recomenda-se usualmente o esquema R-FC (rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida) como primeira linha de tratamento a pacientes com doença ativa, sem deleções TP53, relativamente jovens (menos de 65 anos) e sem comorbidades maiores (1,5). Bendamustina ou clorambucil associados a rituximabe podem ser considerados alternativamente em pacientes com mais de 65 anos. Em pacientes com condições físicas prejudicadas podem ser utilizados: venetoclax, obinutuzumabe, ibrutinibe, acalabrutinibe, clorambucil em monoterapia ou associados, a depender da regulamentação de uso e disponibilidade das opções medicamentosas.

Diferentemente de outras neoplasias, pacientes diagnosticados com LLC não são curados com terapia convencional - ou seja, eventualmente, apresentarão progressão da doença (5). Tendo em vista que virtualmente todos os pacientes terão recidivas, avalia-se a eficácia do tratamento por meio da resposta inicial, completa ou parcial, e do período ganho de sobrevida livre de progressão de doença. Em caso de boa resposta terapêutica, pode-se inclusive realizar retratamento com os mesmos esquemas anteriores (5).