Nota Técnica 410669

Data de conclusão: 30/09/2025 15:13:31

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Getúlio Vargas/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 410669

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: ZANUBRUTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: zanubrutinibe 160 mg - 2 comprimidos ao dia por 6 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: ZANUBRUTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Quimioterapia citotóxica ou tratamento de suporte clínico exclusivo.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ZANUBRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ZANUBRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ZANUBRUTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O zanubrutinibe é um inibidor de segunda geração altamente seletivo da tirosina quinase de Bruton (BTK). Atua por meio da formação de uma ligação covalente com um resíduo de cisteína no sítio ativo da BTK, bloqueando irreversivelmente sua atividade enzimática. A BTK é uma enzima essencial nas vias de sinalização do receptor de antígeno de células B e de receptores de citocinas, sendo crucial para processos como proliferação, migração, quimiotaxia e adesão de linfócitos B. Ao inibir essa enzima, interrompe a ativação dessas vias, reduzindo a proliferação de células B malignas e contribuindo para o controle da progressão tumoral. Está aprovado para o tratamento de Linfoma de Células do Manto (LCM) recidivado ou refratário; Macroglobulinemia de Waldenström (MW); Linfoma da Zona Marginal (LZM) recidivado ou refratário após pelo menos uma linha de tratamento contendo anti-CD20; além de LLC e Linfoma Linfocítico de Células Pequenas (LLCP). As toxicidades mais frequentemente associadas incluem sangramentos, infecções, diarreia, artralgias e eventos cardiovasculares. Por essa razão, o uso de zanubrutinibe e de outros inibidores de BTK deve ser evitado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada ou alto risco de sangramento, como histórico prévio de hemorragias graves (3).

Dois estudos principais avaliaram o uso do zanubrutinibe no tratamento da LLC: os estudos SEQUOIA e ALPINE, ambos abertos, multicêntricos, randomizados e de fase 3. Cabe ressaltar que esse tratamento não foi comparado diretamente a outras terapias-alvo como terapia inicial. O SEQUOIA, incluiu 590 adultos com leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico de pequenas células não tratados previamente, com idade igual ou superior a 65 anos ou com 18 anos ou mais, com comorbidades e ECOG de 0 a 2. Pacientes sem deleção 17p foram randomizados para o uso de zanubrutinibe 160 mg duas vezes ao dia (grupo A) ou bendamustina + rituximabe por seis ciclos (grupo B). Portadores da deleção 17p entraram num braço não?comparativo e receberam apenas zanubrutinibe (grupo C). Na análise, a mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) não foi alcançada no grupo tratado com zanubrutinibe, enquanto que no grupo bendamustina-rituximabe foi de 28,1 meses . Eventos adversos graves ocorreram em 37% dos pacientes no grupo A, 50% no grupo B e 41% no grupo C. A neutropenia grau ? 3 foi o evento adverso mais frequente: 11% (grupo A), 51% (grupo B) e 15% (grupo C). Os resultados indicam que o zanubrutinibe obteve melhor controle da doença, prolongamento da SLP e menor toxicidade (4).

O estudo ALPINE, teve como objetivo comparar a eficácia e segurança do zanubrutinibe em relação ao ibrutinibe em pacientes com LLC ou linfoma linfocítico de pequenas células (SLL) em recidiva ou refratários ao tratamento prévio (5). Foram incluídos adultos com diagnóstico confirmado, com pelo menos uma linha de tratamento anterior, status funcional ECOG entre 0 e 2 e função orgânica preservada. Ao todo, 415 pacientes foram randomizados para receber zanubrutinibe 160 mg duas vezes ao dia ou ibrutinibe 420 mg uma vez ao dia, até progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável. Com mediana de seguimento de 15,3 meses, a taxa de resposta global (ORR) foi superior no grupo zanubrutinibe (78,3%) em comparação ao grupo ibrutinibe (62,5%). Entre os pacientes com mutação em TP53 e/ou deleção do 17p, a ORR foi de 80,5% com zanubrutinibe e 50,0% com ibrutinibe. A SLP estimada em 12 meses foi de 94,9% no grupo tratado com zanubrutinibe e 84,0% no grupo tratado com ibrutinibe. Eventos adversos cardiovasculares, incluindo fibrilação atrial, foram

menos frequentes com zanubrutinibe, assim como as descontinuações de tratamento por toxicidade (7,8% versus 13,0%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
ZANUBRUTINIBE	80 MG CAP DURA6 CT FR PLAS PEAD OPC X 120		R$ 32.231,82	R$ 193.390,92

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 Zanubrutinibe é produzido pela indústria farmacêutica BeiGene sob o nome comercial Brukinsa®. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2025 e aos dados da receita médica foi construída a tabela de custos acima. Os valores foram discriminados para o tratamento por seis meses, conforme prescrição médica.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomenda como uma opção para o tratamento da LLC em adultos, mediante acordo comercial, com as seguintes condições: ser não tratado e possuir deleção 17p ou mutação da proteína TP53 ou sem deleção 17p ou mutação TP53 naqueles pacientes em que fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximabe, ou bendamustina em associação com rituximabe sejam considerados tratamentos inadequados, ou no caso de doença recidivada ou refratária (6).
O Canadian Drug Expert Committee do Canadá emitiu recomendação favorável ao uso do zanubrutinibe para o tratamento da LLC em adultos, condicionando seu reembolso a critérios específicos. O medicamento pode ser utilizado em pacientes que não foram previamente tratados, desde que esquemas terapêuticos baseados em fludarabina não sejam considerados apropriados, bem como em pacientes que já tenham recebido pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. Além disso, é necessário que os pacientes apresentem bom estado funcional (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento significativo, mas não quantificado em sobrevida livre de progressão em relação ao tratamento com bendamustina em associação com rituximabe.

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

Conclusão

Tecnologia: ZANUBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, existe um ensaio clínico randomizado de boa qualidade metodológica

avaliando o tratamento com zanubrutinibe em adultos com leucemia linfocítica crônica não tratados previamente. Esse estudo aponta um benefício significativo em ganho de sobrevida livre de progressão, porém não apresenta dados de para o desfecho de sobrevida global.
Além disso, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade provavelmente desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Uma das agências de avaliação de tecnologias de outro país, com sistema de saúde público semelhante ao brasileiro, recomendou a incorporação do fármaco em seus sistemas de saúde apenas após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) ainda não realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado.
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 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. 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.
2. CONITEC. Relatório para sociedade no 450 - Ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/sociedade/20240405_ReSoc_450_Ibrutinibe_LLCRR1.pdf/view
3. Kanti, Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma - UpToDate [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma
4. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. Agosto de 2022;23(8):1031–43.
5. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de fevereiro de 2023;41(5):1035–45.
6. National Institute for Health and Care Excellence. 1 Recommendations | Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2023. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta931/chapter/1-Recommendations
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Zanubrutinib (Brukinsa). setembro

de 2023; 3 (9). Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0310REC-Brukinsa_KT%20-%20MFJ_KT-meta.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos apresentados pela parte (Evento 1, LAUDO6; Evento 9, PET1), trata-se de paciente de 59 anos, diagnosticada com leucemia linfocítica crônica (LLC). O diagnóstico foi estabelecido em abril de 2025 por imunofenotipagem de sangue periférico (Evento 1, EXMMED5, Página 1), compatível com doença linfoproliferativa de linhagem B, tipo leucemia linfocítica crônica de pequenas células (LLC/LLPC). Em junho de 2025, evoluiu com anemia progressiva, sem outras etiologias identificadas, necessitando transfusão de concentrado de hemácias. Apresentava linfonodomegalia cervical, esplenomegalia e perda ponderal. Foi realizada pesquisa para a mutação da cadeia pesada da imunoglobulina (Evento 1, OUT8, Página 4), que evidenciou status não mutado, conferindo prognóstico desfavorável. Segundo a classificação RAI/Binet, encontra-se em estágio III/B, caracterizando alto risco e necessidade de tratamento oncológico medicamentoso. Iniciou tratamento com prednisona e clorambucil , porém sem resposta satisfatória, persistindo com anemia, sudorese noturna e ausência de ganho ponderal. Encontra-se com restrição para atividades fisicamente extenuantes (ECOG 1) e tem como comorbidades hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Neste contexto, pleiteia tratamento com zanubrutinibe para tratamento de LLC.
A 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 adequados (2).
A indicação de tratamento em 1ª e 2ª linha, conforme consenso internacional de especialistas, requer a presença 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 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).