Nota Técnica 431842

Data de conclusão: 14/11/2025 10:03:57

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/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 431842

CID: C88.0 - Macroglobulinemia de Waldenström

Diagnóstico: Macroglobulinemia de Waldenström (C88.0)

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 160mg contínuo. Tomar 01 comprimido, via oral, duas vezes ao dia, todos os dias.

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: Esquemas quimioterápicos ou terapia de suporte.

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-se a ativação dessas vias, reduzindo a proliferação de células B malignas e contribuindo para o controle da progressão tumoral. [7].
Em ensaio clínico randomizado (ECR) fase III, denominado ASPEN, 201 pacientes com MW com mutação no gene MYD88 foram randomizados na proporção 1:1 para receber zanubrutinibe ou ibrutinibe, administrados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável [8,9]. Os pacientes elegíveis apresentavam WM recidivante/refratária após ?1 linha de terapia prévia ou WM virgem de tratamento inadequada para imunoterapia padrão com base na presença de comorbidades ou fatores de risco documentados. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram resposta completa (RC) ou resposta parcial muito boa. Os principais desfechos secundários incluíram taxa de resposta maior (TRM), sobrevida livre de progressão (SLP), duração da resposta (DR), carga da doença e segurança. A sobrevida global (SG) consistiu em desfecho exploratório. Nenhum paciente atingiu RC. Vinte e nove (28%) pacientes tratados com zanubrutinibe e 19 (19%) pacientes tratados com ibrutinibe alcançaram uma resposta parcial muito boa, com diferença não estatisticamente significativa (P = 0,09). Após um acompanhamento mediano de 44,4 meses, o zanubrutinibe resultou em SLP e SG semelhantes (SLP em 42 meses: 78% versus 70%; razão de risco [RR] 0,63, intervalo de confiança (IC) 95% 0,36 a 1,12; SG em 42 meses: 88% versus 85%; RR 0,75, IC 95% 0,36 a 1,59). Eventos adversos de qualquer grau, como diarreia (34,7% vs. 22,8%), espasmos musculares (28,6% vs. 11,9%), hipertensão (25,5% vs. 14,9%), fibrilação/flutter atrial (23,5% vs. 7,9%) e pneumonia (18,4% vs. 5,0%), foram mais comuns com ibrutinibe em comparação com zanubrutinibe; neutropenia (20,4% vs. 34,7%) foi menos comum com ibrutinibe em comparação com zanubrutinibe. Descontinuações devido à toxicidade ocorreram em 9% dos pacientes do grupo zanubrutinibe e 20% dos pacientes no grupo ibrutinibe.
Em seu relatório, o National Institute for Health Care and Excellence (NICE) [10], do governo britânico, avaliou comparações indiretas de tratamento de zanubrutinib com os protocolos BR (bendamustina e rituximabe) e DRC realizadas pelo fabricante com base em um estudo de braço único com 71 pessoas com MW recidivante ou refratária [11], no caso do BR; e de um estudo de braço único com 72 pessoas com MW que não haviam recebido tratamento prévio, mas para as quais a quimioimunoterapia foi considerada adequada[12,13], no caso do DRC. O Instituto concluiu zanubrutinibe é clinicamente mais eficaz do que a quimioimunoterapia, mas a magnitude do benefício em comparação com o BR e o DRC é incerta. Isso se deveu às limitações das comparações indiretas.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
ZANUBRUTINIBE	80 MG CAP DURA CT FR PLAS	13	R$ 32.231,82	R$ 419.013,66

PEAD OPC X 120

* 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 cápsulas de 80mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em novembro de 2025 e aos dados da prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual de tratamento.
Não foi encontrada análise de custo-efetividade adequada ao contexto brasileiro.
O National Institute for Health Care and Excellence (NICE) do governo britânico recomenda o uso de zanubrutinibe como opção para o tratamento da MW em adultos que já receberam pelo menos um tratamento, somente se a combinação de bendamustina e rituximabe também for adequada e mediante acordo comercial, sendo este caso o único com razão incremental de custo-efetividade (ICER) inferior a £30.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), considerada aceitável. Devido aos acordos comerciais, os valores exatos dos ICERs não puderam ser divulgados [10].
O Canadian Drug Expert Committee, do Canadá, recomenda o uso de zanubrutinibe para MW recidivante ou refratária para pacientes que receberam pelo menos 1 linha de terapia anterior, atendem a pelo menos um critério para tratamento de acordo com os critérios do painel de consenso do Workshop Internacional sobre MW e possuem boa capacidade funcional. Nos resultados submetidos pelo fabricante, em pacientes com recidiva/refratariedade, o zanubrutinibe apresentou um ICER de US$ 130.853 por QALY. A agência estimou o impacto orçamentário no tratamento de primeira linha em US$ 4.435.153 e em US$ 12.979.175 no tratamento de segunda linha ao longo de 3 anos [14,15].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Eficácia semelhante quando comparado ao ibrutinibe, com menor toxicidade; magnitude do benefício incerto quando comparado à quimioterapia com DRC ou BR.

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

Conclusão

Tecnologia: ZANUBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência para uso de zanubrutinibe em pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom recidivado/refratário advém apenas de um ensaio clínico randomizado comparado ao ibrutinibe, e há grande incerteza na estimativa de benefício incremental da terapia frente a outras opções de tratamento padrão incluindo quimioterapia. Ainda, considerando que a agência de avaliação de tecnologia da Inglaterra, país de maior renda que

o Brasil, recomendou o uso da tecnologia apenas após acordo comercial, é razoável supor que também no cenário brasileiro o uso do medicamento não configure bom uso dos recursos públicos.
Frente à incerteza de benefício e provável perfil de custo efetividade desfavorável, e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que não se justifica o uso de recursos públicos na terapia proposta - recursos que são escassos, extraídos da coletividade, e que possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. Hematology: basic principles and practice. Elsevier Health Sciences; 2013.
2. Ansell S. Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia. UpToDate; 2020.
3. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. In Elsevier; 2010. p. 824–33.;
4. Vos JMI, Minnema MC, Wijermans PW, Croockewit S, Chamuleau MED, Pals ST, et al. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. Neth J Med. março de 2013;71(2):54–62.
5. Rajkumar S. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of Waldenstrom macroglobulinemia. UpToDate; 2019.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
7. Sharman JP, Furman RR. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma
8. Dimopoulos MA, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de novembro de 2023;41(33):5099–106.
9. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 29 de outubro de 2020;136(18):2038–50.
10. National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta833/resources/zanubrutinib-for-treating-waldenstroms-macroglobulinaemia-pdf-82613429607877
11. Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, Benevolo G, Margiotta Casaluci G, Varettoni M, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. Leuk Lymphoma. 2015;56(9):2637–42.
12. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de agosto de

2007;25(22):3344–9.
13. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. Blood. 10 de setembro de 2015;126(11):1392–4.
14. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Review Zanubrutinib (Brukinsa). fevereiro de 2022; Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0248-Brukinsa.pdf
15. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Recommendation Zanubrutinib (Brukinsa). dezembro de 2021; Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0248%20Brukinsa%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final-meta.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico datado de setembro/2025 (Evento 1, ATESTMED8, Página 1), a parte autora, com 67 anos de idade, possui diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldeström. Apresentou quadro inicial com anemia e plaquetopenia em setembro/2023, apresentando níveis de imunoglobulina IgM de 7000 mg/dL, proteinograma sérico com componente monoclonal com cerca de 4g/dL e biópsia de medula óssea confirmando o diagnóstico. Além disso, apresentou sintomas de hiperviscosidade, epistaxe e sangramento retiniano, necessitando realização de plasmaférese terapêutica. Realizou protocolo DRC (dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida), apresentando apenas resposta parcial (IgM = 864 e pico monoclonal = 0,9g/dL). Atualmente, iniciou aumento progressivo de IgM (em último exame, 3300 mg/dL), além de apresentar perda ponderal e fadiga intensa, o que impede de realizar suas atividades laborais. Em e-mail datado de 4 de novembro/2025 contendo esclarecimentos complementares solicitados pelo TelessaúdeRS, consta que paciente encontra-se internado devido à progressão da doença. Neste contexto, pleiteia provimento jurisdicional de tratamento com zanubrutinibe.
A macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) é um subtipo indolente de Linfoma não Hodgkin, incurável, cujas células neoplásicas (células linfoplasmocíticas e plasmócitos) secretam uma proteína monoclonal do tipo IgM, principal responsável pela sintomatologia apresentada pelos pacientes [1]. É uma doença rara, com incidência estimada de 3 casos a cada milhão de pessoas. A média de idade ao diagnóstico é de 70 anos e menos de 10% dos casos são diagnosticados antes dos 50 anos [2]. O prognóstico da doença é reservado com média global de cerca de 60 meses (5 anos) após o diagnóstico: enquanto casos mais graves apresentam sobrevida média de 44 meses (3,7 anos), quadros mais leves podem alcançar sobrevida média de 144 meses (12 anos) [3,4].
As principais manifestações clínicas associadas à doença são anemia, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e sintomas relacionados ao aumento da proteína monoclonal, como neuropatia periférica, crioglobulinemia, doença por crioaglutininas e síndrome de hiperviscosidade [2,5]. A hiperviscosidade pode se apresentar em até 30% dos casos com sintomas como borramento visual, cefaléia, vertigem, nistagmo e até sintomas mais graves como redução do sensório, confusão mental, acidente vascular cerebral e coma. Por esses motivos, a síndrome de hiperviscosidade pode ser considerada uma emergência médica, com indicação formal de realização de plasmaférese imediata. Já a crioglobulinemia se manifesta

com sinais de vasculite, como fenômeno de Raynaud, urticária, púrpura, cianose e até necrose tecidual [2,5].
Para os pacientes sintomáticos, as opções de tratamento incluem quimioimunoterapia [1,2,6]. Não existe um esquema padrão bem definido na literatura, tanto nacional quanto internacional.