# Nota Técnica 517838

Data de conclusão: 29/05/2026 21:56:10

## Paciente

**Idade:** 82 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 517838

**CID:** C88.0 - Macroglobulinemia de Waldenström

**Diagnóstico:** C88.0 Macroglobulinemia de Waldenström.

**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:** Ibrutinib 140 mg- contínuo. Tomar 3 comprimidos por dia continuamente.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**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:** quimioterapia citotóxica, imunoterapia (rituximabe), plasmaferese e radioterapia.

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** Vide CMED.

## 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 (7).
O uso de ibrutinibe em pacientes com MW foi inicialmente avaliado em um ensaio clínico sem braço comparador, de fase 2, que incluiu 63 pacientes sintomáticos que haviam recebido pelo menos um tratamento anterior (8). O ibrutinibe em uma dose diária de 420 mg foi administrado por via oral até a progressão da doença ou o desenvolvimento de efeitos tóxicos inaceitáveis. Entre os resultados da publicação original temos que a taxa de resposta geral foi de 90,5%, e a taxa de resposta principal foi de 73,0%. As taxas de sobrevida livre de progressão e global estimadas em 2 anos entre todos os pacientes foram de 69,1% e 95,2%, respectivamente. Uma segunda publicação deste mesmo estudo relatou os desfechos em longo prazo (9). Após acompanhamento médio de 59 meses, as taxas de resposta geral e principal foram de 90,5% e 79,4%, respectivamente. A taxa de sobrevida global em 5 anos para todos os pacientes foi de 87%. Eventos adversos de grau 3 ou mais incluíram neutropenia (15,9%), trombocitopenia (11,1%) e pneumonia (3,2%). Oito pacientes (12,7%) apresentaram arritmia atrial.
Um estudo de fase III, conhecido como iNNOVATE, incluiu pacientes tratados anteriormente como pacientes sem tratamento prévio, e randomizou pacientes para receber 420 mg de ibrutinibe uma vez ao dia mais rituximabe ou placebo mais rituximabe (10). Pacientes previamente tratados com rituximabe deveriam ter apresentado pelo menos uma resposta menor à terapia, e não deveriam ter recebido rituximabe por pelo menos 12 meses antes do estudo. Um total de 150 pacientes (75 por braço randomizado) foram incluídos. Com um acompanhamento médio de 50 (intervalo de 0,5 a 63) meses, a sobrevida livre de progressão mediana não foi alcançada (IC95% 57,7 meses ou não avaliável) com ibrutinibe-rituximabe, versus 20,3 meses (IC95% 13,0 a 27,6) com placebo-rituximab. Taxas de resposta mais altas (resposta parcial ou melhor) foram observadas com ibrutinibe-rituximabe (76% versus 31%; P<0,0001) e foram mantidas ao longo do tempo. O tempo médio até ao próximo tratamento não foi alcançado com ibrutinibe-rituximabe versus 18 meses com placebo-rituximabe.
Em conjunto, há ensaio clínico de fase III comparando a eficácia e segurança de IBTKs neste cenário, conhecido como ASPEN (11). Este foi um estudo randomizado, aberto, que comparou zanubrutinibe com ibrutinibe em pacientes com MW com indicação de tratamento. Pacientes sem mutação MYD88 foram incluídos em um braço separado, apenas com zanubrutinibe. A maioria dos pacientes (>90%) já havia realizado algum tratamento quimioterápico prévio para a doença. O número de pacientes foi de 201 na coorte randomizada (102 pacientes no grupo zanubrutinibe e 99 no grupo ibrutinibe) e 28 na coorte de MYD88 não mutado. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram resposta completa ou resposta parcial muito boa. Na análise final, o desfecho primário foi atingido em 36,3% (IC 95%: 27,0–46,4) no grupo zanubrutinibe e 25,3% (IC 95%: 16,7–35,5) no grupo ibrutinibe, porém sem diferença estatisticamente significativa (p=0,09). A taxa de resposta geral foi semelhante entre os grupos (zanubrutinibe 77%, ibrutinibe 78%). As medianas de sobrevida livre de progressão e global

não foram atingidas após seguimento mediano de 44 meses. Em relação aos efeitos adversos, o ibrutinibe apresentou maior taxa de sangramentos, hipotensão arterial e fibrilação atrial, enquanto a neutropenia foi mais frequente com zanubrutinibe (34,7% vs 20,4%).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor unitário | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| IBRUTINIBE | 140 MG CAP12 DURA CT FR PLAS OPC X 90 | | R$41.779,07 | R$501.348,84 |

* 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 ibrutinibe é produzido pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Imbruvica® na forma farmacêutica de cápsulas de 70, 140, 420 e 560 mg e vendido em embalagens de 30, 90 e 120 unidades. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2026 e com os dados de prescrição juntados ao processo (Evento 1, RECEIT13, Página 1), foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade sobre o tema, adequada ao contexto brasileiro. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, publicou recomendação inicial sobre o uso de ibrutinibe na macroglobulinemia de Waldenstrom em 2017; naquele momento o comitê responsável recomendou o uso do ibrutinibe como uma opção para o tratamento em adultos que tiveram pelo menos 1 terapia anterior, embora condicionado a desconto no custo do medicamento (estimada razão de custo efetividade incremental de £61.219 por QALY ganho). O comitê apontou ainda que era necessária coleta adicional de dados sobre a progressão e a sobrevivência dos pacientes, devido às incertezas sobre a sobrevida em longo prazo (12).

Em junho de 2022 foi publicada atualização do parecer, e a recomendação final foi de não recomendação do uso de ibrutinibe para pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom (13). O comitê responsável considerou que as novas evidências coletadas sobre o ibrutinibe (provenientes dos estudos publicados e da avaliação de pessoas em tratamento com ibrutinibe no NHS que receberam a droga através de financiamento pelo Fundo de Medicamentos contra o Câncer) indicam que o fármaco aumenta a sobrevida livre de doença, porém que o benefício é incerto em comparação com a quimioimunoterapia. Ainda, as estimativas de custo-efetividade para o ibrutinibe estão acima de limiares ao que o NICE normalmente considera como uma utilização adequada dos recursos do NHS (valores específicos são confidenciais devido aos descontos envolvidos).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** em associação com rituximabe e em comparação a placebo, aumento na taxa de resposta e maior tempo de sobrevida livre de progressão. Incerteza em desfechos de sobrevida global. Eficácia semelhante com perfil desfavorável de efeitos adversos quando comparado ao zanubrutinibe.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** IBRUTINIBE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência para uso de ibrutinibe em pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom é frágil, e há incerteza na estimativa de benefício incremental da terapia frente a outras terapias quimioterápicas. Em conjunto, mesmo em cenário de alta renda, como a Inglaterra, a avaliação econômica da tecnologia considerou um perfil de custo-efetividade superior ao limiar tolerável.
Assim, é razoável estimar que para o cenário brasileiro o benefício ganho com a incorporação do ibrutinibe não ultrapassa o prejuízo ocasionado 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 da parte autora e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença que traz prejuízos à qualidade de vida e potencial redução da expectativa de vida. No entanto, frente à fragilidade das evidências científicas, à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável e à ausência de avaliação da 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. 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 Walth 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. Em Elsevier; 2010. p. 824–33.

4. Vos J, Minnema M, Wijermans P, Croockewit S, Chamuleau M, Pals S, et al. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. Neth J Med. 2013;71(2):54–62.

5. Rajkumar S. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of

Waldenstrom macroglobulinemia. UpToDate Walth 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. Ibrutinib [Internet]. DrugBank. [cited 2019 Dec 3]. Disponível em: https://www.drugbank.ca/drugs/DB09053#reference-L1926

8. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Rodig S, Zehnder JL, Aster JC, Harris NL, Kanan S, Ghobrial I, Castillo JJ, Laubach JP, Hunter ZR, Salman Z, Li J, Cheng M, Clow F, Graef T, Palomba ML, Advani RH. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015 Apr 9;372(15):1430-40.

9. Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, Patterson CJ, Hunter ZR, Branagan AR, Laubach JP, Ghobrial IM, Palomba ML, Advani R, Castillo JJ. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):565-575.

10. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, Mahe B, Herbaux C, Matous JV, Tam CS, Heffner LT, Varettoni M, Palomba ML, Shustik C, Kastritis E, Treon SP, Ping J, Hauns B, Arango-Hisijara I, Dimopoulos MA. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. J Clin Oncol. 2022 Jan 1;40(1):52-62. doi: 10.1200/JCO.21.00838. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34606378; PMCID: PMC8683240.

11. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, Owen RG, Marlton P, Wahlin BE, Sanz RG, McCarthy H, Mulligan S, Tedeschi A, Castillo JJ, Czyz J, Fernández de Larrea C, Belada D, Libby E, Matous JV, Motta M, Siddiqi T, Tani M, Trneny M, Minnema MC, Buske C, Leblond V, Trotman J, Chan WY, Schneider J, Ro S, Cohen A, Huang J, Dimopoulos M. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 2020 Oct 29;136(18):2038-2050.

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for treating Waldenstrom’s macroglobulinaemia. Technology appraisal guidance [TA491]. Published: 22 November 2017. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta491

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for treating Waldenstrom’s macroglobulinaemia. Technology appraisal guidance [TA795]. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta795/.?

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudos médicos informando o diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico, também chamado de macroglobulinemia de Waldenström (Evento 1, LAUDO15, Páginas 2-5). Realizou tratamentos prévios com agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, vincristina), corticoides (prednisona e dexametasona) e rituximabe. Atualmente, apresenta progressão da doença e, nesse contexto, pleiteia o uso de ibrutinibe por tempo indeterminado - até progressão de doença ou toxicidade grave - como forma de controle da neoplasia.
O linfoma linfoplasmocítico, também chamado de Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) é um subtipo indolente de linfoma não-Hodgkin cujas células neoplásicas (células linfoplasmocíticas e plasmócitos) secretam uma proteína monoclonal do tipo IgM, principal responsável pelos sintomas da doença (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 sobrevida média de cerca de 5 anos após o diagnóstico: enquanto que casos mais graves apresentam sobrevida média de de 3,7 anos, quadros mais leves podem alcançar sobrevida média de 12 anos (3,4).
As principais manifestações clínicas associadas à doença são anemia, adenomegalias (aumento de linfonodos), hepatoesplenomegalia (aumento do baço e do fígado) 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, cefaleia, vertigem, nistagmo e até sintomas mais graves como redução do sensório, confusão mental, acidente vascular cerebral e até 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 recomenda-se tratamento quimioterápico (1,2,6). Não existe um esquema padrão bem definido na literatura, tanto nacional quanto internacional. Atualmente, podem ser utilizados diversos tratamentos combinados ou não ao rituximabe.