

NOTA TÉCNICA Nº 10014/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5000778-53.2025.4.03.6703
1.3. Data da Solicitação: 17/12/2025
1.4. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 22/08/1957 – 68 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Santo André/SP
2.4. Histórico da doença: Linfoma da Zona do Manto, com comprometimento da medula óssea – CID C83.1

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

1. Caso o medicamento seja incorporado, a parte autora se enquadra integralmente na hipótese de incorporação? Não se aplica, pois o zanubrutinibe não está incorporado ao SUS para linfoma de zona do manto.
2. Caso haja manifestação contrária da CONITEC para incorporação, a parte autora apresentou evidências científicas de alto nível decorrentes de estudos posteriores à avaliação pelo órgão? Sim. Apesar de não haver avaliação da CONITEC para LZM, existem estudos fase II robustos (Blood 2020) e diretrizes internacionais atualizadas (NCCN/ESMO) que sustentam a indicação.
3. A parte autora esgotou todo o PCDT? Esgotou todas as alternativas disponíveis no SUS? Sim. O paciente utilizou CHOP, CVP, GDP e ibrutinibe, não havendo outras opções terapêuticas eficazes disponíveis no SUS para LZM refratário.
4. Quais são todas as indicações terapêuticas aprovadas pela ANVISA para o medicamento pretendido? Zanubrutinibe é aprovado pela ANVISA para:
Linfoma de Zona do Manto recidivado/refratário
Leucemia Linfocítica Crônica / Linfoma Linfocítico Pequeno

5. A indicação específica para [CID da parte autora] consta como uso aprovado/autorizado pela ANVISA para o medicamento pleiteado? Sim. Linfoma de Zona do Manto é indicação aprovada pela ANVISA.

6. Caso a indicação não esteja aprovada, trata-se de uso off-label do medicamento? Não. Trata-se de uso on-label.

7. Existem ensaios clínicos randomizados de qualidade metodológica adequada (Fase III, duplo-cego, controlados) que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento especificamente para o quadro da parte autora? Não existem estudos fase III específicos para LZM, devido à raridade da doença. Contudo, há ensaios fase II multicêntricos robustos, aceitos internacionalmente, e validação em diretrizes.

8. Os estudos disponíveis demonstram:

- a) Superioridade em relação às opções disponíveis no SUS? Sim
- b) Ganho de sobrevida global estatisticamente significativo? Dados sugerem ganho clínico relevante, porém sem comparação direta fase III.
- c) Ganho de sobrevida livre de progressão? Sim
- d) Melhora de qualidade de vida mensurável? Sim

9. O esquema proposto está em conformidade com:

- a) Protocolos internacionais reconhecidos? Sim
- b) Bula aprovada pela ANVISA? Sim
- c) Literatura científica de qualidade? Sim

10. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento pretendido em relação aos demais tratamentos disponíveis no SUS? Os tratamentos disponíveis no SUS não demonstram benefício significativo neste cenário; o zanubrutinibe apresenta controle de doença e sobrevida superiores às alternativas citotóxicas de resgate.

11. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento em relação aos demais tratamentos já realizados pela parte autora? "O zanubrutinibe demonstra maior taxa de resposta e maior duração de controle da doença em comparação aos esquemas previamente utilizados (CHOP, CVP, GDP e ibrutinibe), especialmente em cenário refratário.



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
BRUKINZA 80mg – Tomar 320 mg/dia, VO, 1x/dia.	ZANUBRUTINIBE	1864200010010	NAO	CONFORME CACON E UNACON	NAO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
BRUKINZA	BRUKINSA	BEONE MEDICINES BRASIL LTDA	80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120	R\$ 26.752,42	4 CP POR DIA	321.029,04
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 321.029,04		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 01.2026

4.3. Recomendações da CONITEC: Zanubrutinibe não foi avaliado pela CONITEC para tratamento de linfoma de zona do manto. Não há parecer de incorporação, favorável ou desfavorável, para esta indicação no SUS.

.

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O linfoma de zona do manto refratário/recidivado apresenta prognóstico reservado, especialmente em pacientes com doença leucemizada e envolvimento extranodal extenso. Os inibidores de BTK revolucionaram o tratamento desse cenário, com o ibrutinibe sendo o primeiro agente a demonstrar benefício significativo, alcançando taxas de resposta global (ORR) em torno de 65–70% e sobrevida livre de progressão (PFS) mediana de 13–17 meses em estudos pivotais.

O zanubrutinibe, BTK de segunda geração, foi desenvolvido com o objetivo de melhorar o perfil farmacocinético e reduzir toxicidades relacionadas à inibição off-target observadas com o ibrutinibe. O estudo BGB-3111-206, fase II, multicêntrico, incluiu pacientes com LZDM recidivado/refratário e demonstrou ORR de 84%, com resposta completa em aproximadamente 59%, resultados numericamente superiores aos históricos do ibrutinibe. A mediana de PFS não foi alcançada em seguimentos iniciais, sugerindo controle prolongado da doença.

O ensaio ALPINE (fase III), embora conduzido principalmente em LLC, forneceu evidência robusta de menor toxicidade cardiovascular e hemorrágica do zanubrutinibe em comparação direta ao ibrutinibe, com menor incidência de fibrilação atrial, sangramentos clinicamente relevantes e interrupções por eventos adversos. Esses achados são extrapoláveis ao LZDM, uma vez que o mecanismo de toxicidade é relacionado à inibição não seletiva da BTK e de outras quinases.

Diretrizes internacionais como NCCN e ESMO reconhecem o zanubrutinibe como opção preferencial de BTK em LZDM recidivado/refratário, sobretudo em pacientes com intolerância ao ibrutinibe. Entretanto, as evidências sobre uso sequencial após falha verdadeira ao ibrutinibe por resistência são limitadas; a maior parte dos dados sugere benefício mais consistente em casos de intolerância, e não de refratariedade biológica.

No contexto do SUS, alternativas como bendamustina-rituximabe, bortezomibe ou lenalidomida são previstas em diferentes cenários, embora associadas a maior mielotoxicidade e necessidade de suporte transfusional.

Do ponto de vista metodológico, os estudos de zanubrutinibe não foram comparativos diretos com todas as alternativas do SUS, nem avaliados sob perspectiva de custo-efetividade no sistema público brasileiro.

Apesar da limitação terapêutica imposta pela condição de Testemunha de Jeová — fator clínico relevante, porém individual, a política pública do SUS se baseia em evidência populacional e incorporação formal, não contemplando exceções individuais para tecnologias não incorporadas.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Controle da doença refratária

Redução de carga tumoral e da infiltração medular

Prolongamento da sobrevida livre de progressão

Menor risco de eventos hemorrágicos e cardiovasculares em relação ao ibrutinibe

Tratamento oral, contínuo, sem necessidade de transfusões

6. Conclusão

6.1. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada:

O zanubrutinibe apresenta eficácia clinicamente relevante em linfoma de zona do manto recidivado/refratário, inclusive em pacientes previamente tratados com ibrutinibe.

O paciente em questão encontra-se em estágio avançado, com doença leucemizada, infiltração medular e refratariedade a múltiplas linhas, sem qualquer alternativa terapêutica efetiva disponível no SUS.

A condição de Testemunha de Jeová reforça a necessidade de uma terapia com menor risco hemorrágico, característica amplamente documentada do zanubrutinibe em comparação ao ibrutinibe. Assim, a evidência científica, aliada às diretrizes internacionais e à excepcionalidade clínica, sustenta de forma clara e direta a indicação do medicamento neste caso individual.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(X) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

7. Referências bibliográficas

1. Song Y et al. Zanubrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood. 2020.
2. Tam CS et al. Zanubrutinib versus Ibrutinib in Relapsed or Refractory CLL. N Engl J Med. 2022.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 2024.
4. ESMO Guidelines Committee. Mantle Cell Lymphoma.
5. ASH Education Program. BTK inhibitors in mantle cell lymphoma.

6. UpToDate. Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma.

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério

da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o

acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento

medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.