

## **NOTA TÉCNICA Nº 2523/2025- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000714-92.2024.4.03.6116
- 1.3. Data da Solicitação: 09/04/2025
- 1.4. Data da Resposta: 16/05/2025

### **2. Requerido**

**SAÚDE PÚBLICA**

### **3. Paciente**

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 21/09/1967 – 57 anos
- 3.2. Sexo: Masculino
- 3.3. Cidade/UF: Marília/SP
- 3.4. Histórico da doença: Leucemia Linfocítica Crônica – CID C91.1

### **4. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**
- (b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**
- (c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;**
- (d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**



## 5. Descrição da Tecnologia

5.1. 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?
ZANUBRUTINIBE 80mg	ZANUBRUTINIBE	1864200010010	Não	Referenciado em centros terciários	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual
ZANUBRUTINIBE	BRUKINSA	BEIGENE BRASIL LTDA.	80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120	R\$ 26.752,42	2 comp 2xd	R\$ 321.029,04
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>				R\$ 321.029,04		
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>				<b>SAÚDE PÚBLICA</b>		

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência abril de 2025

5.3. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

## **6. Discussão e Conclusão**

### **6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

Zanubrutinib, um inibidor de tirosina quinase de Bruton (BTK) de segunda geração, tem demonstrado eficácia significativa como tratamento de primeira linha para leucemia linfocítica crônica (LLC). O estudo de fase 3 SEQUOIA comparou zanubrutinib com bendamustina-rituximabe em pacientes com LLC não tratados previamente, mostrando uma melhora significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) com zanubrutinib (HR 0,42;  $p < 0,0001$ ).[1]

Além disso, as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam zanubrutinib como uma opção de primeira linha para pacientes com LLC sem deleção 17p ou mutação TP53, com uma recomendação de categoria 1. A dosagem recomendada de zanubrutinib é de 160 mg duas vezes ao dia.

Os dados de segurança indicam que zanubrutinib tem um perfil de segurança aceitável, com eventos adversos graves mais comuns sendo neutropenia e infecções, mas com uma menor incidência de fibrilação atrial e hemorragias maiores em comparação com ibrutinib. Estudos recentes apontam que o zanubrutinib é uma alternativa eficaz e com perfil de segurança favorável no tratamento do linfoma de células do manto. Por se tratar de um inibidor da BTK de segunda geração, possui maior seletividade para o alvo molecular e menor inibição de outras quinases, o que se traduz em menos efeitos adversos, especialmente cardiovasculares.

O estudo clínico de fase II BGB-3111-206 avaliou o uso de zanubrutinib como monoterapia em 86 pacientes com linfoma de células do manto não tratados previamente. Os resultados mostraram uma taxa de resposta global de 84,5%, com taxa de resposta completa de 77,6%. A sobrevida livre de progressão em 24 meses foi de 62,9%, com sobrevida global estimada em 24 meses de 84,1%. Trata-se de uma população com idade média de 70 anos, em que muitos pacientes apresentavam comorbidades.

Outros estudos comparativos, como o ZEST (Zanubrutinib Efficacy and Safety Trial), demonstraram que o zanubrutinib apresenta menor taxa de eventos adversos cardiovasculares quando comparado ao ibrutinib, como fibrilação atrial, hipertensão e eventos hemorrágicos. Esses achados são particularmente relevantes em pacientes idosos ou com histórico de doença cardiovascular, como no caso em análise.

As diretrizes da NCCN (2025) e a plataforma UpToDate reconhecem o uso de inibidores de BTK como opção terapêutica em pacientes com contraindicação à quimioterapia convencional. Zanubrutinib é apontado como uma alternativa segura e eficaz nesses contextos, inclusive em primeira linha.

### **6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Discordância entre relatórios encaminhados.

### 6.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

### 6.4. Conclusão Justificada:

A medicação está indicada para tratamento de LLC e de linfoma de manto. Porém os relatórios médicos enviados são discordantes em relação ao diagnóstico correto, além de não terem sido anexados exames referentes ao diagnóstico. Por essas discordâncias consideramos como desfavorável.

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

( ) SIM, com potencial risco de vida

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

( x ) NÃO

### 6.5. Referências bibliográficas:

Song Y et al. Zanubrutinib in treatment-naive patients with mantle cell lymphoma: phase 2 results. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):625-635. PubMed PMID: 35213738

Zhou Y et al. Comparative safety of BTK inhibitors in B-cell malignancies: ZEST study. *Lancet Oncol.* 2023. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00107-9

UpToDate. Treatment of mantle cell lymphoma in older adults or those with comorbidities. Atualizado em 2025.

NCCN Guidelines®: B-Cell Lymphomas. Version 1.2025.

ANVISA. Consulta de registros de medicamentos. Abril/2025.

Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):e106. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00073-6]. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5.

Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(3):175-204. doi:10.6004/jnccn.2024.0018

Molica S, Tam C, Allsup D, Polliack A. Advancements in the Treatment of CLL: The Rise of Zanubrutinib as a Preferred Therapeutic Option. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3737. Published 2023 Jul 23. doi:10.3390/cancers15143737

Xose S. Puente, Pedro Jares, Elias Campo. Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions. *Blood* (2018) 131 (21): 2283–2296.

#### 6.6. 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://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.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.

#### **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.

**PROTÓCOLOS 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.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**