

NOTA TÉCNICA Nº 2652/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5001637-75.2025.4.03.6119
1.3. Data da Solicitação: 15/04/2025
1.4. Data da Resposta: 19/05/2025

2. Requerido

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

[REDACTED]

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 11/10/2012 – 12 anos
3.2. Sexo: Masculino
3.3. Cidade/UF: Guarulhos/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; sim**
(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?
IBRUTINIBE 140mg – A dose prescrita é de 420mg por dia, correspondendo à posologia de 3 comprimidos de 140 uma vez ao dia, de uso contínuo, conforme orientação médica.	IBRUTINIBE	1123634120027	não	a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp).	não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
IBRUTINIBE	IMBRUVICA	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90	38453.52	de 420mg por dia	461.442,24
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				461.442,24		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

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

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência abril de 25

5.3. Recomendações da CONITEC: não incorporação

6. Discussão e Conclusão

6.1. 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. Entre seus efeitos adversos estão: Distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas. Para LLC recidivada, o fármaco foi avaliado inicialmente em estudo de fase 1b-2, que incluiu 85 pacientes, a maioria dos quais considerada como tendo doença de alto risco: 51 receberam dose de 420mg ao dia e 34 receberam 840mg ao dia. Os efeitos tóxicos foram predominantemente de grau 1 ou 2 e incluíram diarreia transitória, fadiga e infecção do trato respiratório superior; assim, os pacientes poderiam receber tratamento prolongado com efeitos tóxicos hematológicos mínimos. A taxa de resposta geral foi a mesma no grupo que recebeu 420 mg e no grupo que recebeu 840 mg (71%), e mais 20% e 15% dos pacientes nos respectivos grupos tiveram uma resposta parcial com linfocitose.

O uso de ibrutinibe como terapia de primeira linha no tratamento da LLC foi avaliado em dois estudos o RESONATE-2 e o Alliance A041202.

No primeiro, randomizaram 269 na proporção 1:1 a receber ibrutinibe 420 mg por tempo indefinido ou clorambucil 0,5-0,8 mg/Kg por até 12 ciclos, não houve cegamento.

Atualização com seguimento mediano de 5 anos destes pacientes foi publicada em 2020, o ibrutinibe foi superior ao agente alquilante oral ao demonstrar aumento da sobrevida livre de progressão (70% vs 12% em 5 anos; HR 0,14; IC95% 0,09 a 0,218) e aumento da sobrevida geral (83% vs 68% em 5 anos; HR 0,45; IC95% 0,26 a 0,76). Ibrutinibe também apresentou benefício sobre qualidade de vida com maior número de pacientes atingindo melhoras clinicamente significativas na escala EQ-5D-5L (60% vs 44%). Entre as toxicidades apresentadas pelos usuários do iBTK ao longo desses anos, destacam-se diarreia (50%), tosse (36%) e fadiga (36%), além de fibrilação atrial (16%) e hipertensão arterial sistêmica (26%). Não foram descritos eventos adversos de grau 4 ou 5. Já o estudo Alliance A041202 pacientes idosos, com mais de 65 anos, sem tratamento prévio para LLC em atividade foram randomizados a receber na proporção 1:1:1 ibrutinibe, ibrutinibe + rituximabe ou rituximabe + bendamustina (6). Neste estudo, ibrutinibe apresentou benefício em sobrevida livre de progressão quando comparado com o regime de quimioimunoterapia (88% vs 74% em 2 anos; HR 0,39; IC95% 0,26 a 0,58). A sobrevida geral não foi diferente entre os grupos de intervenção utilizados (90% ibrutinibe; 95% rituximabe + bendamustina) após 2 anos de seguimento. Importante ressaltar que o crossover ibrutinibe era permitido em até 1 ano de progressão da doença. Em um estudo menor, de fase 2, conduzido entre 27 pacientes com LLC, portadores da deleção do cromossomo 17p, a receber ibrutinibe (combinado ou não a rituximabe) em primeira linha, a sobrevida livre de progressão em 6 anos foi de 60% e a sobrevida geral 79%. Cinco pacientes (19%) descontinuaram o medicamento do estudo e receberam protocolo baseado em venetoclax (inibidor do BCL-2), e outros 5 por eventos adversos (2 = fibrilação atrial, 2 = novo tumor de diferente

histologia) (8). Importante ressaltar que em análise ad-hoc do estudo CLL4 entre pacientes com LLC em atividade tratados com clorambucil, fludarabina ou fludarabina em associação com ciclofosfamida em primeira linha, a presença de deleção do TP53 (presente em 7,6% dos pacientes ao diagnóstico) esteve associada a uma pior sobrevida livre de progressão e a uma piora da sobrevida geral (5% vs 17% PFS em 5 anos; 20% vs 59% SG 5 anos).

A partir da prescrição médica fornecida no processo e da consulta ao índice PMVG (acrescido 17% ICMS) da tabela CMED atualizado em agosto de 2022 foi elaborada a tabela acima. O medicamento ibrutinibe é produzido pela companhia farmacêutica Janssen-Cilag e comercializado em comprimidos de 140 mg em caixas de 90 e 120 comprimidos. Patel e colaboradores conduziram análise de custo efetividade, sob a perspectiva do sistema de saúde estadunidense, sendo o horizonte analítico estabelecido até o final da vida.

Neste estudo foi comparado a estratégia de tratamentos sequenciais com ibrutinibe em primeira linha (1ª ibrutinibe, 2ª venetoclax + rituximabe, 3ª idelalisibe + rituximabe, 4ª ofatumumabe) com ibrutinibe em terceira linha (1ª rituximabe + bendamustina, 2ª venetoclax + rituximabe, 3ª ibrutinibe, 4ª idelalisibe + rituximabe) de tratamento. O uso de ibrutinibe em 1ª linha esteve associado a um incremento de 0,26 QALY e 0,4 LY (ano de vida adicional) e a um custo adicional de US\$ 612.000,00. A estimativa da razão de custo utilidade incremental (RCUI)

foi de US\$ 2.350.041 por QALY e US\$ 1.530.000 por LY. Mesmo em um país de alta renda, está RCUI extrapolou o limiar de disponibilidade a pagar usual (US\$ 150.000) substancialmente, sendo necessária redução de 73% no preço da medicação para se atingir parâmetros mais aceitáveis.

A uso desta tecnologia no Reino Unido, de acordo com o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), é restrito para pacientes que receberam pelo menos uma linha de tratamento prévio, apresentam deleção do cromossomo 17p ou mutação do TP53 ou incapacidade de receber quimio-imunoterapia. Adicionalmente sua incorporação só foi possível mediante acordo comercial e redução do preço da medicação (Patient Access Scheme).

De maneira muito semelhante o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda o financiamento do ibrutinibe entre pacientes não candidatos a receber quimio-imunoterapia desde que a RCUI apresente redução para níveis aceitáveis. O Scottish Medicines Consortium (SMC), por outro lado, não recomenda a sua incorporação para tratamento de LLC com deleção do 17p em primeira linha.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida livre de progressão, aumento da sobrevida geral e melhora da qualidade de vida de acordo com a escala EQ-5D-5L.

6.3. Parecer

(X) Favorável ao fornecimento via CACON/UNACON

() Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

O ibrutinibe apresenta benefício clínico sob desfechos clinicamente relevantes no cenário pleiteado pela parte autora, conforme ensaios clínicos de qualidade razoável. Sugiro que a paciente seja encaminhada a um centro de referência oncológica (CACON ou UNACON) onde os protocolos de tratamento podem ser seguidos.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC. Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica. A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

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:

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. novembro de 2019;94(11):1266–87.
2. 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.
3. Ibrutinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 3 de janeiro de 2022]. Disponível/https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=ibrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

4. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 4 de julho de 2013;369(1):32–42.
5. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 17 de dezembro de 2015;373(25):2425–37.
6. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 27 de dezembro de 2018;379(26):2517–28.
7. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. março de 2020;34(3):787–98.
8. Sivina M, Kim E, Wierda WG, Ferrajoli A, Jain N, Thompson P, et al. Ibrutinib induces durable remissions in treatment-naïve patients with CLL and 17p deletion and/or TP53 mutations. *Blood*. 16 de dezembro de 2021;138(24):2589–92.
9. Patel KK, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-effectiveness of firstline vs third-line ibrutinib in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 22 de outubro de 2020;136(17):1946–55.
10. 1 Recommendations | Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation | Guidance | NICE/<https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations>
11. CADTH Reimbursement Review Provisional Funding Algorithm for Chronic Lymphocytic Leukemia. :11.
12. ibrutinib (Imbruvica) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicinesadvice/ibrutinibimbruvicanonsubmission-128917/>

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.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo 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