

NOTA TÉCNICA Nº 4178/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5000552-30.2025.4.03.6127
1.3. Data da Solicitação: 30/05/2025
1.4. Data da Resposta: 02/07/2025

2. Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 10/11/1957– 67 anos
3.2. Sexo: Feminino
3.3. Cidade/UF: Vargem Grande do Sul/SP
3.4. Histórico da doença: CID C91.1 - Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

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.

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 420MG	IBRUTINIBE	1123634390032	NÃO	Para tratamento da leucemia mieloide aguda, o SUS disponibiliza a quimioterapia padrão e o transplante de medula óssea.	NÃO
VENETOCLAX – 100 mg	VENETOCLAX	1986000140023	NÃO	Para tratamento da leucemia mieloide aguda, o SUS disponibiliza a quimioterapia padrão e o transplante de medula óssea.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
IBRUTINIBE	IMBRUVICA	JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA	420 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	R\$ 33.795,42	– 01CP/DIA, POR 15 MESES	R\$ 405.545,04
VENETOCLAX	VENCLEXTA	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.	100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120	R\$ 27.075,75	4CP/DIA	R\$ 324.909,00
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 730.454,04		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE SUPLEMENTAR		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Súmula Vinculante nº60.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 06/2025

5.3. Recomendações da CONITEC: A CONITEC emitiu parecer favorável à incorporação do ibrutinibe em 1ª linha apenas para pacientes com LLC com deleção 17p ou mutação TP53, após consulta pública.

O venetoclax não está incorporado ao SUS como primeira linha, e não há recomendação vigente da CONITEC para este uso.

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A Leucemia Linfocítica Crônica LLC é um câncer hematológicos oriundo de um dos tipos de célula de defesa do organismo (linfócitos), sendo o tipo de leucemia mais comum em adultos no Ocidente, representando aproximadamente 25 a 30% de todas as leucemias nos Estados Unidos .

É um tumor de evolução lenta e de curso crônico e indolente. Afeta principalmente indivíduos idosos, porém pode ocorrer em pessoas mais jovens.

A maioria das pessoas são assintomáticas ao diagnóstico da LLC, sendo nesses casos o diagnóstico suspeitado apenas por alterações nos exames de sangue, tais como elevação marcante na contagem sanguínea de glóbulos brancos (linfocitose). Uma minoria tem sintomas logo no início da doença, tais como aumento de volume dos linfonodos, febre, perda ponderal, fadiga, infecções ou fenômenos autoimunes.

Embora inicialmente assintomática na maioria dos casos, a LLC acaba progredindo com o passar dos meses/anos, podendo evoluir com sintomas (febre, perda ponderal), crescimento dos órgãos do sistema linfático (aumento de volume do baço e do fígado, crescimento dos linfonodos periféricos), infecções, fenômenos autoimunes (anemia hemolítica, plaquetopenia autoimune) ou transformar-se em formas agressivas de tumores (transformação de Richter). Tudo isso acaba limitando a expectativa de vida dos indivíduos doentes. Existem diversos sistemas de estadiamento e marcadores de prognóstico na LLC.

O estadiamento mais utilizado para classificar os pacientes com LLC é o de Binet, que leva em conta o número de tecidos do sistema linfático envolvidos pelo tumor segundo avaliação clínica e a presença de anemia e/ou plaquetopenia (queda nas plaquetas).

Segundo a classificação de Binet, os pacientes com LLC podem ser estadiados em:

Estágio A: Envolvimento de menos de três sítios linfáticos.

Estágio B: Envolvimento de 3 a 5 sítios linfáticos.

Estágio C: Presença de anemia e/ou queda nas plaquetas. Os pacientes com LLC classificados como Binet A apresentam um melhor prognóstico, com sobrevida mediana que se aproxima a da população geral.

Já aqueles em estágio Binet B e C apresentam um pior prognóstico. Dentre os marcadores genéticos de prognóstico da LLC, um dos mais bem estabelecidos é a alteração no gene TP53, presente em aproximadamente 15% dos pacientes com LLC. Ela está associada a um pior prognóstico e à refratariedade da LLC às linhas terapêuticas usuais.

Nem todo paciente com LLC deverá receber tratamento específico logo ao diagnóstico, pois, como ela é uma doença indolente na maioria das vezes, muitos pacientes podem permanecer por longos períodos assintomáticos. Nestes casos, o doente pode apenas ser observado. As principais indicações para o início de tratamento na LLC são:

- Fenômenos autoimunes associados à LLC pouco responsivos a corticoides;
- Sintomas constitucionais, tais como febre persistente e perda ponderal;
- Baço muito aumentado de volume;
- Linfonodos muito aumentados de volume;
- Sinais de falência da medula óssea (anemia e/ou redução nas plaquetas).

A LLC é uma doença incurável na maioria dos casos, porém pode ser temporariamente controlada com o uso de diversos medicamentos. Vários são os fármacos que podem ser utilizados no tratamento da LLC. Em geral, seu uso é feito na forma de combinações.

Os principais grupos de medicações utilizados na terapia da LLC são:

- Quimioterápicos alquilantes: clorambucil e ciclofosfamida.
- Quimioterápicos análogos de purinas: fludarabina, bendamustina.
- Imunoterapia: rituximabe, ofatumumabe, obinutuzumabe, alentuzumabe.
- Fármacos inibidores da Bruton Tirosina Kinase: ibrutinibe.

Nenhum dos fármacos acima mencionados tem o potencial de curar a LLC. A única terapia com potencial curativo é o transplante de medula óssea (TMO) alogênico, que deve ser considerado nos pacientes com doença grave que tenham doadores compatíveis e possuam condições clínicas de se submeter a um tratamento altamente agressivo como é o TMO alogênico. Um dos protocolos quimioterápicos mais utilizados no tratamento da LLC é o RFC, que consiste na associação dos medicamentos rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida, sendo ele prescrito por 4 a 6 ciclos, a depender da resposta do paciente.

Ibrutinibe

Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Agentes antineoplásicos.

Nomes comerciais

Imbruvica®

Indicações

O medicamento Ibrutinibe é indicado para o tratamento de:

- Adultos (acima de 18 anos) com linfoma de célula do manto (LCM) que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe;
- Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC);
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), que receberam no mínimo um tratamento anterior e em combinação com rituximabe é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström não tratados anteriormente ou que receberam no mínimo um tratamento anterior;
- Linfoma de Zona Marginal, recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica;
- Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

Informações sobre o medicamento

Os medicamentos oncológicos pertencem a Assistência Oncológica, dessa forma não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Em relação a assistência oncológica, o medicamento ibrutinibe não está citado nos Protocolos Clínicos e

Diretrizes Terapêuticas em Oncologia – Ministério da Saúde 2014. Entretanto, os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são os responsáveis pela escolha de medicamentos e protocolos a serem ofertados à população.

- Considerações:

De acordo com a Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021 os Planos de Saúde devem fornecer obrigatoriamente aos seus beneficiados, no mínimo, o descrito nesta RN e seus Anexos podendo oferecer cobertura maior por sua iniciativa ou mediante expressa previsão no instrumento contratual referente ao plano privado de assistência à saúde. Dentre as Terapias Antineoplásicas Orais para Tratamento do Câncer, que pertencem à referência básica para cobertura mínima obrigatória, encontra-se o medicamento ibrutinibe indicado para o tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica (LLC)/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) e tratamento do linfoma de células do manto (LCM) em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe. Sendo, portanto, sua cobertura obrigatória pelas operadoras de planos de saúde.

Avaliação da CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC publicou o Relatório de Recomendação nº 900, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 24, de 13 de junho de 2024, com a decisão final de sugerir a não incorporação do medicamento ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas, no âmbito do SUS. Entretanto, cabe salientar que os CACON e UNACON são os responsáveis pela escolha de medicamentos e protocolos a serem ofertados à população.

Informações sobre o financiamento do medicamento

Cabe informar que os medicamentos oncológicos, devido sua forma de financiamento, não fazem parte da lista de medicamentos especiais de Alto Custo do Ministério da Saúde (GRUPOS 1A, 1B, 2 do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF), não existindo nenhum protocolo específico para sua liberação pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

Venetoclax

a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Agentes antineoplásicos

b. Indicações

O medicamento venetoclax está indicado para:

Leucemia Linfocítica Crônica: no tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em pacientes adultos (acima de 18 anos);

Leucemia Mieloide Aguda: em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é indicado para pacientes recém diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico.

c. Informações sobre o medicamento

Venetoclax é o primeiro de uma nova classe de medicamentos que seletivamente inibe a proteína BCL-2. Em alguns tipos de câncer do sangue e outros tumores, a BCL-2 impede o processo natural de morte das células do câncer, ou processo de autodestruição chamado de apoptose. Venetoclax tem como alvo esta proteína, BCL-2, e atua para restaurar o processo de apoptose.

Os medicamentos oncológicos pertencem a Assistência Oncológica, dessa forma não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Em relação a assistência oncológica, o medicamento venetoclax não está citado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministério da Saúde. Entretanto, os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são os responsáveis pela escolha de medicamentos e protocolos a serem ofertados à população.

De acordo com a Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021 os Planos de Saúde devem fornecer obrigatoriamente aos seus beneficiados, no mínimo, o descrito nesta RN e seus Anexos podendo oferecer cobertura maior por sua iniciativa ou mediante expressa previsão no instrumento contratual referente ao plano privado de assistência à saúde.

Dentre as Terapias Antineoplásicas Orais para Tratamento do Câncer, que pertencem à referência básica para cobertura mínima obrigatória, encontra-se o medicamento venetoclax indicado para o tratamento de LMA - Leucemia mielóide aguda Em combinação com um Agente hipometilante ou em combinação com Citarabina em baixa dose, para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva e LLC - Leucemia linfocítica crônica Em combinação com Rituximabe, para o tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. Sendo, portanto, sua cobertura obrigatória pelas operadoras de planos de saúde.

d. Informações sobre o financiamento do medicamento

Cabe informar que os medicamentos oncológicos, devido sua forma de financiamento, não fazem parte da lista de medicamentos especiais de Alto Custo do Ministério da Saúde (GRUPOS 1A, 1B, 2 do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF), não existindo nenhum protocolo específico para sua liberação pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

Estudos randomizados como o CLL14 trial (Al-Sawaf et al., 2020) demonstraram que a associação de venetoclax + obinutuzumabe é eficaz como terapia de primeira linha em LLC, com alta taxa de resposta completa e remissão sem doença residual mínima. Contudo,

o uso de venetoclax como primeira linha está reservado para pacientes com comorbidades e biomarcadores de alto risco, não sendo ainda padrão no SUS.

Em relação ao ibrutinibe, o estudo RESONATE-2 (Burger et al., 2015) demonstrou benefício do fármaco como monoterapia em pacientes com LLC sem del(17p) e idade ≥ 65 anos, mostrando prolongamento da sobrevida livre de progressão. No entanto, as diretrizes da NCCN (v.2.2024) e da ESMO (2023) recomendam seu uso preferencialmente em casos com mutações TP53 ou deleção 17p — o que não foi informado ou justificado no caso em questão.

Importante salientar que o SUS dispõe atualmente da combinação de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) como terapia de primeira linha para pacientes com LLC sem alto risco genético, com respaldo em evidências históricas e diretrizes clínicas. Portanto, não há indicação clínica universal para uso de ibrutinibe e venetoclax como primeira linha em pacientes que não apresentem alto risco molecular ou contraindicação ao FCR, como no caso avaliado.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Em casos selecionados, ibrutinibe e venetoclax podem proporcionar maior tempo de remissão e melhor tolerabilidade. No entanto, no presente caso, sem justificativa para exclusão do tratamento disponível no SUS (FCR), o uso de tais medicamentos não é respaldado pelas diretrizes nacionais nem justificado clinicamente.

6.3. Parecer

- () Favorável
(X) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

A paciente apresenta progressão da LLC, porém não possui contraindicações às terapias disponíveis no SUS, como o esquema FCR, que é o protocolo de escolha para pacientes em primeira linha com boa condição clínica e ausência de alto risco genético. A solicitação de ibrutinibe e venetoclax em primeira linha não encontra respaldo técnico-científico nas diretrizes vigentes, tampouco foi apresentada justificativa clínica consistente para a sua indicação neste caso. A solicitação encontra-se não justificada do ponto de vista técnico-científico.

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. Al-Sawaf O et al. Venetoclax–obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2020;382:2226–2237. DOI: 10.1056/NEJMoa2002415
2. Burger JA et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2015;373:2425–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388
3. NCCN Guidelines – Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2024
4. ESMO Clinical Practice Guidelines – Chronic lymphocytic leukaemia. 2023
5. CONITEC. Relatórios de recomendação sobre ibrutinibe e venetoclax.
6. UpToDate. Initial treatment of chronic lymphocytic leukemia. Acesso em junho/2025

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