

NOTA TÉCNICA 11002

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Belo Horizonte/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0011002

IDADE: 63 anos

SEXO: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID-10 C83.0/C91.1

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento do medicamento Pirtobrutinibe (Jaypirce®).

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento do medicamento Pirtobrutinibe para paciente portador de linfoma linfocítico atípico, atendido pelo plano de saúde.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Considerando o diagnóstico do autor (Linfoma linfocítico/Leucemia linfocítica crônica atípica de alto risco, com alteração de TP53 e progressão sob inibidor covalente de BTK) e a falha terapêutica documentada ao tratamento com Acalabrutinibe, o uso do medicamento Pirtobrutinibe (Jaypirca®) é, à luz das evidências científicas atuais, uma terapia com eficácia e segurança demonstradas para este cenário clínico?

R: Sim.

Para um paciente com o histórico do autor (progressão da doença durante o uso de inibidor covalente de BTK), existem outras alternativas terapêuticas, disponíveis no rol da ANS ou de uso corrente no SUS, que possam ser utilizadas antes da indicação do Pirtobrutinibe? Em caso positivo, qual a eficácia esperada dessas alternativas em um quadro de refratariedade já estabelecido?

R: Uma alternativa ao tratamento com Pirtobrutinibe é a associação de Venetoclax + Rituximabe (VR). É uma terapia estabelecida de duração fixa, mas as evidências científicas sobre seu uso em pacientes pré-tratados com inibidor covalente de BTK são escassas e de baixa qualidade. A maioria dos dados publicados sobre a associação de Venetoclax +

Rituximabe após exposição a inibidor covalente de BTK ainda se restringe a pequenas coortes ou resumos de congressos.

Quais as consequências clínicas esperadas com o adiamento do início do tratamento com Pirtobrutinibe? A demora, considerando o quadro de doença "histologicamente agressiva" com Ki-67 de 90%, pode implicar em progressão acelerada, complicações graves (como síndrome de lise tumoral ou agravamento da esplenomegalia) ou em aumento significativo do risco de mortalidade?

R: Sim, para todas as situações acima descritas.

O medicamento Pirtobrutinibe já é recomendado em diretrizes clínicas de sociedades de especialidade (nacionais ou internacionais) para o tratamento de pacientes com LLC/linfoma linfocítico que apresentaram progressão após uso de um inibidor covalente de BTK, como o Acalabrutinibe?

R: Sim, agências internacionais como FDA, EMA, NICE e CDA-AMC recomendam seu uso para estes casos.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente de 63 anos, em acompanhamento hematológico em serviço oncohematológico de referência por doença linfoproliferativa B de difícil classificação inicial. A biópsia linfonodal realizada ao diagnóstico demonstrou linfoma não Hodgkin de células B, com expressão de PAX5, CD20, CD25 e BCL-2, expressão forte de p53 e índice proliferativo Ki-67 de aproximadamente 70%. A investigação citogenética mostrou cariótipo complexo, incluindo deleção do braço curto do cromossomo 17. O estudo por FISH confirmou deleções envolvendo TP53/17p e RB1/DLEU1/13q, enquanto o painel molecular identificou variantes clinicamente relevantes nos genes TP53 e SF3B1, caracterizando doença biologicamente de alto risco. O diagnóstico foi definido como linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crônica atípica, com características clínicas, histológicas e moleculares associadas a comportamento mais agressivo. O paciente recebeu inicialmente dois ciclos de R-CHOP, antes da conclusão da

revisão diagnóstica e então o tratamento foi modificado para Acalabrutinibe, iniciado em 10/12/2024, obtendo-se inicialmente redução das linfonodomegalias.

O paciente apresentou posteriormente piora clínica e evidências de progressão da doença. O PET-CT de 17/08/2026 demonstrou aumento das dimensões e da atividade metabólica de linfonodomegalias supra e infradiafragmáticas, surgimento de novas linfonodopatias hipermetabólicas e aumento difuso do baço, que mede aproximadamente 19,5 cm e apresenta SUV máximo de 8,2, compatível com comprometimento esplênico pela neoplasia linfoproliferativa. O paciente apresenta dor importante relacionada à esplenomegalia, redução da ingestão alimentar, urina escurecida, episódios de diarreia e insônia há aproximadamente duas semanas. Foi indicada avaliação para realização de radioterapia esplênica em baixa dose, com finalidade de reduzir a massa esplênica e obter controle rápido da dor e dos demais sintomas relacionados à esplenomegalia.

Por tratar-se de paciente portador de leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico atípico de altíssimo risco, histologicamente agressivo, com Ki-67 de 90%, alteração de TP53, cariótipo complexo, progressão sob uso de Acalabrutinibe e esplenomegalia sintomática, foi prescrito o início do tratamento com Pirtobrutinibe. O plano de saúde teria indeferido o fornecimento desta medicação prescrita.

A leucemia linfocítica crônica (LLC) e o linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) são doenças neoplásicas que resultam na proliferação clonal de células B. A LLC é a forma mais comum de leucemia nos países ocidentais. A doença é denominada LLPC quando a manifestação clínica dominante é a linfadenopatia, mas tanto a LLC quanto o LLPC envolvem a transformação maligna do mesmo tipo de célula B. Embora a quimioimunoterapia continue sendo uma opção importante para um subgrupo de pacientes, o padrão internacional de tratamento para a maioria dos pacientes com LLC ou LLPC tem se direcionado gradualmente, na última década, para terapias-alvo, como os inibidores covalentes da tirosina quinase de Bruton (BTK) e o inibidor do

linfoma de células B 2 (BCL2), Venetoclax.

Dentre os inibidores covalentes de BTK, o primeiro aprovado foi o Ibrutinibe. Mais recentemente, os inibidores covalentes de BTK Acalabrutinibe e Zanubrutinibe demonstraram vantagens de segurança ou eficácia em relação ao Ibrutinibe no contexto de doença recidivada ou refratária. Embora os inibidores covalentes de BTK tenham melhorado drasticamente os resultados para pacientes com LLC ou LLS, eles não são curativos. Os inibidores covalentes de BTK disponíveis compartilham mecanismos de resistência comuns e, portanto, não são eficazes quando usados em sequência no contexto de resistência a outro membro da classe de medicamentos. Consequentemente, uma vez que os pacientes apresentam progressão da doença enquanto recebem qualquer um desses agentes, as opções terapêuticas restantes são limitadas. Tanto a quimioimunoterapia quanto os inibidores da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) demonstraram durabilidade limitada da eficácia, eventos adversos inaceitáveis ou ambos nesse contexto.

O Pirtobrutinibe é um inibidor seletivo e não covalente (reversível) da tirosina quinase de Bruton (BTK) que inibe tanto a BTK selvagem quanto a mutante C481 (a mutação mais comum associada à resistência a inibidores covalentes da BTK) com potência nanomolar baixa equivalente e foi desenvolvido para superar diversas limitações dos inibidores covalentes da BTK. Ele possui registro ativo na ANVISA desde 2025 sob o nome comercial Jaypirce®. É indicado em bula também para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que tenham sido previamente tratados com um inibidor covalente de BTK.¹

A eficácia do uso do Pirtobrutinibe começou a ser analisada no Estudo pivotal de fase 2 intitulado BRUIN, em que 247 pacientes com LLC/LLP previamente tratados com inibidor de BTK covalente (77% haviam descontinuado por progressão de doença) foram tratados com pirtobrutinibe em monoterapia. A população era de alto risco: 47% com del(17p) e/ou TP53 mutado, 85% com IGHV não mutado, mediana de 3 linhas de tratamento

prévias. A taxa de resposta global foi de 82% (73% considerando apenas resposta completa/parcial, sem contar resposta parcial com linfocitose), com sobrevida livre de progressão (SLP) mediana de 19,6 meses. Importante destacar que a eficácia foi consistente independentemente do *status* de mutação C481 do BTK (mecanismo comum de resistência a inibidores covalentes) e manteve-se elevada mesmo em subgrupos com TP53 mutado/del(17p). Mesmo em pacientes já expostos a Venetoclax além do inibidor de BTK covalente (n=100), a taxa de resposta foi de 79% e a SLP mediana de 16,8 meses.²

A confirmação da eficácia do uso do Pirtobrutinibe se deu no Estudo randomizado de fase 3 intitulado BRUIN CLL-321 que reuniu 238 pacientes e comparou Pirtobrutinibe *versus* tratamento à escolha do investigador (Idelalisibe/Rituximabe ou Bendamustina/Rituximabe) exclusivamente em pacientes com LLC/LLP previamente tratados com inibidor de BTK covalente, estratificados por uso prévio de Venetoclax e del(17p). O Pirtobrutinibe reduziu o risco de progressão ou morte em 46% (HR 0,54; IC 95% 0,39–0,75; p=0,0002), com 119 pacientes apresentando sobrevida livre de progressão mediana de 15,3 meses *versus* 8,7 meses no grupo controle, e com uma análise *post hoc* mostrando um tempo até o próximo tratamento significativamente maior (de 29,5 para pacientes que não haviam recebido Venetoclax anteriormente vs. 10,9 meses do grupo controle; HR 0,37). O perfil de segurança também foi favorável, com menor taxa de eventos adversos grau ≥ 3 (57,7% vs. 73,4%).³

Embora os grandes ensaios (BRUIN e BRUIN CLL-321) agrupem pacientes previamente tratados com qualquer inibidor de BTK covalente (Ibrutinibe, Acalabrutinibe ou Zanubrutinibe) sem relatar separadamente os resultados por agente prévio específico em LLC, a diretriz da *British Society for Haematology* (2025) e revisões recentes confirmam que a atividade do Pirtobrutinibe independe do inibidor covalente utilizado previamente, já que seu mecanismo de ligação não covalente ao sítio ATP do BTK contorna a resistência mediada pela mutação C481, comum a todos os inibidores

covalentes, incluindo o Acalabrutinibe. Nenhum estudo identificado na literatura reporta análise isolada de eficácia exclusivamente pós-falha a Acalabrutinibe em LLC.⁴

No Brasil, ainda não existe um PCDT específico do Ministério da Saúde para regular formalmente a linha de cuidado da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) ou Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLPC) e a CONITEC não incorporou o Pirtobrutinibe (Jaypirce®) ao SUS para nenhuma de suas indicações. O medicamento passou por análises e consultas públicas recentes na ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) para a cobertura em planos de saúde analisando a indicação de uso para Linfoma de Células do Manto (LCM), sendo o parecer final pela não incorporação.

Tanto a agência britânica NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) quanto a agência canadense de saúde adotaram posições favoráveis ao Pirtobrutinibe (Jaypirca®/Jaypirce®) para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLPC), inserindo o medicamento em suas respectivas estratégias de financiamento público. Ambas reconhecem o valor científico e clínico do fármaco, principalmente por se tratar de um inibidor de BTK não covalente (reversível). Isso significa que ele consegue agir mesmo se o paciente tiver desenvolvido mutações de resistência a tratamentos anteriores (como Ibrutinibe ou Acalabrutinibe). A NICE aprovou a recomendação do Pirtobrutinibe para uso no sistema público de saúde (NHS). Os critérios estabelecidos pela agência britânica determinam que ele está disponível para pacientes adultos com LLC ou LLPC recidivada ou refratária, casos em que o retratamento com os inibidores convencionais de BTK não seja clinicamente apropriado. O órgão baseou-se nos dados do estudo clínico BRUIN CLL-321, que demonstrou que o Pirtobrutinibe oferece ganho em sobrevida livre de progressão da doença comparado a outros esquemas de quimioimunoterapia padrão de resgate. A agência destacou o benefício na qualidade de vida, por ser um medicamento de uso oral tomado em casa, o que poupa o paciente de idas exaustivas a centros de infusão hospitalar.⁵

No Canadá, o Pirtobrutinibe foi aprovado formalmente de forma definitiva. Ele é autorizado como monoterapia para adultos com LLC/LLPC que já progrediram e receberam pelo menos duas linhas prévias de tratamento sistêmico, as quais devem obrigatoriamente incluir um inibidor de BTK (como Ibrutinibe, Acalabrutinibe ou Zanubrutinibe) ou um inibidor de BCL-2 (como o Venetoclax). A antiga agência CADTH, agora reformulada como CDA-AMC (Agência de Medicamentos do Canadá), abriu o processo de avaliação de tecnologias em saúde. O objetivo do dossiê atual é analisar o custo-efetividade para que as províncias canadenses aceitem o reembolso público do medicamento. ⁶

Nos EUA, o Pirtobrutinibe (Jaypirca®) está aprovado para LLC/LLP em adultos que receberam pelo menos duas linhas prévias de terapia, incluindo um inibidor de BTK e um inibidor de BCL-2. Já a agência europeia (EMA) aprovou uso mais amplo, para qualquer paciente recidivado/refratário previamente tratado com inibidor de BTK covalente, independentemente de exposição prévia a inibidor de BCL-2. ⁷

Cabe ressaltar que uma alternativa ao tratamento com Pirtobrutinibe é a associação de Venetoclax + Rituximabe (VR). É uma terapia estabelecida de duração fixa, mas os dados sobre seu uso em pacientes pré-tratados com c-BTKi são escassos. A maioria dos dados publicados sobre VR no “mundo real” após exposição a c-BTKi ainda se restringe a pequenas coortes ou resumos de congressos. Em um estudo retrospectivo de “mundo real” publicado em 2025, a combinação de tempo fixo de Venetoclax + Rituximabe demonstrou controle da doença. Quando analisados especificamente os pacientes que falharam previamente a um inibidor de BTK, dados acumulados mostram que cerca de 91% dos indivíduos respondem ao tratamento, com mais de 66% atingindo remissão completa. A sobrevida livre de progressão (SLP) em 30 meses, o tempo até o próximo tratamento (TPPT) e a sobrevida global (SG) foram superiores a 90% para toda a coorte e para os pacientes com pré-tratamento com inibidores de BTK convencionais. O

evento adverso mais frequente foi neutropenia de grau ≥ 3 , especialmente durante a terapia combinada, que é facilmente controlada com o uso de G-CSF. A conclusão foi que os dados de prática clínica demonstraram que a associação de Venetoclax + Rituximabe é uma opção eficaz e bem tolerada, mesmo após terapia com inibidores de BTK convencionais em pacientes com LLC recidivada/refratária. Esses dados complementam as evidências de terapias emergentes e orientam a seleção do tratamento pós-c-BTKi na prática clínica. A recente aprovação do Pirtobrutinibe introduziu outra opção eficaz para esse grupo, com base em dados de ensaios clínicos prospectivos bem delineados com pacientes extensivamente pré-tratados, ampliando o panorama terapêutico. Embora comparações diretas entre os estudos devam ser feitas com cautela, os dados atuais sugerem que ambas as abordagens podem proporcionar benefícios significativos, com a escolha do tratamento dependendo das características e preferências do paciente, da terapia prévia e da tolerabilidade. Estudos comparativos diretos e abordagens guiadas por biomarcadores, se viáveis, poderiam esclarecer a sequência de tratamento e orientar um cuidado mais personalizado em pacientes com LLC recidivante/refratária após tratamento com inibidores de BTK.⁸

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se de paciente de 63 anos, portador de leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico atípico de altíssimo risco, histologicamente agressivo, com Ki-67 de 90%, alteração de TP53, cariótipo complexo, progressão sob uso de Acalabrutinibe e esplenomegalia sintomática;

Considerando que o Pirtobrutinibe é registrado na ANVISA e indicado em bula para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que tenham sido previamente tratados com um inibidor covalente de BTK;

Considerando que o Pirtobrutinibe não faz parte da lista de medicamentos incorporados pela CONITEC, nem consta no Rol da ANS para o tratamento do quadro clínico em questão;

Considerando que existem evidências científicas fortes o suficiente para sustentar que o uso do Pirtobrutinibe reduziu o risco de progressão ou morte, aumentou a sobrevida livre de progressão e o tempo até o próximo tratamento;

Considerando ainda que agências internacionais incorporaram o uso do medicamento prescrito para casos como o do presente auto em seus respectivos países,

Este NATJUS avalia a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

- 1) ANVISA. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Jaypirce>
- 2) Anthony R. Mato, Jennifer A. Woyach, Jennifer R. Brown, Paolo Ghia, Krish Patel, Toby A. Eyre, Talha Munir, Wojciech Jurczak. **Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia**. Published July 5, 2023. N Engl J Med 2023;389:33-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2300696
VOL. 389 NO. 1
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2300696>
- 3) Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker LE, Burke JM, Chen CI, Grzasko N, Follows G, Mátrai Z, Sanna A, Qiu L, Feng R, Hua VM, Jurczak W, Ritgen M, Yi S, Bosch F, Coombs CC, Bao K, Patel V, Liu B, Compte L, Guntur A, Wang DY, Hill M, Leow CC, Ghia P, Barr PM. **Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321)**. J Clin Oncol. 2025 Aug;43(22):2538-2549. doi: 10.1200/JCO-25-00166. Epub 2025 Jun 6. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 Aug 10;43(23):2658. doi: 10.1200/JCO-25-01356. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 Sep;43(25):2841. doi: 10.1200/JCO-25-01700. PMID: 40479620; PMCID: PMC12288890.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12288890/>
- 4) Walewska R, Eyre TA, Bloor A, Follows G, Iyengar S, Johnston R, et al. **2025 British Society for Haematology Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia**. Br J Haematol. 2025; 207(6): 2296–2313.

<https://doi.org/10.1111/bjh.70100>.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.70100>

5) NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1173>

6) CDA-AMC. <https://www.cda-amc.ca/pirtobrutinib>

7) FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book>

8) Dimou M, Fioretzaki R, Zerzi C, Konstantinou E, Asimakopoulos JV, Arapaki M, Piperidou A, Machairas A, Kopsaftopoulou A, Liaskas A, Bitsani A, Belia M, Panitsas F, Benekou A, Petsa P, Plata E, Tsaftaridis P, Siakantaris M, Vassilakopoulos TP, Panayiotidis P, Angelopoulou MK. **Venetoclax-Rituximab and Emerging Treatment Strategies After c-BTKi Exposure in Relapsed/Refractory CLL: A Real-World Cohort and Literature Overview.** Cancers (Basel). 2025 Sep 29;17(19):3159. doi: 10.3390/cancers17193159. PMID: 41097687; PMCID: PMC12524282.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12524282/#fn-group1>

VI – DATA:

22/09/2026

NATJUS – TJMG