

NOTA TÉCNICA Nº 1448/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000045-69.2025.4.03.6127
- 1.3. Data da Solicitação: 07/03/2025
- 1.4. Data da Resposta: 26/03/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/04/1944 – 80 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Vargem Grande do Sul/SP
- 2.4. Histórico da doença: Linfoma não-Hodgkin – CID C91.1

3. 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;**
O paciente foi refratário aos tratamentos disponíveis no SUS.
- (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; SIM**
- (d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**
A definição de imprescindibilidade é subjetiva. É possível dizer que tratamento solicitado é uma opção com baixo sustento na literatura médica.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
ACALABRUTINIBE 100mg – Tomar 01 comprimido, via oral, a cada 12 horas	ACALABRUTINIBE	11618026900 10	NÃO	*	NÃO

*As opções principais no caso são a quimioterapia e radioterapia paliativas, além de transplante de medula óssea, em casos selecionados. Há combinação de regimes quimioterápicos como CHOP, hiperCVAD (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona, Citarabina e Metotrexate) ou FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone) com Rituximabe.

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
ACALABRUTINIBE	CALQUENCE	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA.	100 MG CAP DURA CT BL AL AL X 60	R\$ 29.409.83	2CP/DIA	R\$352.908
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 352.908		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 04/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: Não consta, até o presente momento, avaliação da CONITEC para incorporação do acalabrutinibe para o tratamento do Linfoma de células do manto refratária no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O linfoma é um câncer do sangue, assim como a leucemia. Entretanto, enquanto a leucemia tem origem na medula óssea, o linfoma surge no sistema linfático, uma rede de pequenos vasos e gânglios linfáticos, que é parte tanto do sistema circulatório quanto do sistema imune. Esse sistema coleta e redireciona para o sistema circulatório um líquido claro, chamado linfa, e contém células de defesa (glóbulos brancos), chamadas linfócitos. Também fazem parte desse sistema os gânglios linfáticos, chamados de nódulos linfáticos ou linfonodos, e órgãos como timo, baço e amígdalas, todas as estruturas envolvidas na produção de linfócitos, o que inclui a medula óssea e o tecido linfático associado ao sistema digestivo.

Há dois tipos de linfomas: linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. Os linfomas não Hodgkin são divididos em três tipos, de acordo com o tipo de célula que atingem: linfomas de células B (ou linfócitos B), linfomas de células T (ou de linfócitos T) e linfomas de células NK (células natural killer ou exterminadoras naturais). Os linfomas de células B são os mais comuns, respondendo por 85% dos casos de linfomas não Hodgkin. Os linfomas não-Hodgkin também podem ser classificados pela rapidez com que se disseminam. No linfoma não-Hodgkin indolente, ou seja, quando o curso clínico do linfoma é lento, os doentes raramente apresentam sintomas na fase inicial, o que faz com que este não seja detectado durante algum tempo. Mesmo após o diagnóstico, muitas pessoas podem não necessitar de tratamento imediato (por vezes durante meses ou anos). Na forma agressiva, também designada de alto grau, em geral o crescimento é rápido. A classificação histológica é complexa, sendo utilizados vários sistemas para este fim.

Acalabrutinibe

O acalabrutinibe é um inibidor seletivo da BTK (tirosina quinase de Bruton). BTK é uma molécula de sinalização do receptor de antígenos das células B (BCR) e das vias dos receptores das citocinas. A sinalização pela BTK resulta em sobrevivência e proliferação das células B, e é necessária para a divisão celular.

a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Agentes antineoplásicos.

b. Indicações

O medicamento acalabrutinibe é indicado para o tratamento de:

Pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior;

Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC).

c. 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 acalabrutinibe 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.

Basicamente, segurança e eficácia no LCM foram avaliadas em um estudo de Fase 2, aberto, multicêntrico e de braço único (ACE-LY-004) com 124 pacientes previamente tratados, com LCM recidivado (que reaparece após um período de cura mais ou menos longo) ou refratário (resistente) que não conseguiram obter uma resposta parcial com a terapia anterior. Todos os pacientes receberam Acalabrutinibe 100mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo não incluiu pacientes que receberam tratamento anterior com inibidores da BTK. O desfecho primário foi a taxa de resposta global avaliada pelo investigador pela classificação de Lugano para linfoma não Hodgkin (LNH), sistema de análise utilizado para identificar a extensão da doença.^{5,6} No acompanhamento mediano de 15,2 meses, 80,6% dos pacientes tiveram resposta completa ou parcial e 39,5% alcançaram resposta completa com o tratamento. Aos 12 meses, o percentual de pacientes com resposta completa ou resposta parcial, e que ainda estavam em recuperação, foi de 72,1%. A sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram de 67% e 87%, respectivamente.

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.

No contexto da leucemia linfocítica crônica recidivante (LLC), tanto o ibrutinibe quanto o acalabrutinibe são inibidores da tirosina quinase Bruton (BTK) que demonstraram eficácia. No entanto, existem diferenças notáveis nos seus perfis de segurança e seletividade.

Foi demonstrado que o acalabrutinibe é mais seletivo para BTK em comparação ao ibrutinibe, o que resulta em menos efeitos fora do alvo. Este aumento da seletividade traduz-se num melhor perfil de segurança, particularmente no que diz respeito a eventos adversos cardiovasculares. Em um estudo randomizado de fase III (ELEVATE-RR), o

acalabrutinibe demonstrou sobrevida livre de progressão (PFS) não inferior em comparação ao ibrutinibe, com uma PFS mediana de 38,4 meses para ambos os medicamentos. No entanto, a incidência de fibrilação/flutter atrial de todos os graus foi significativamente menor com acalabrutinibe (9,4% vs. 16,0%, $p=0,02$).

Além disso, uma análise retrospectiva do mundo real indicou que os pacientes tratados com acalabrutinibe tiveram uma taxa menor de descontinuação do tratamento em comparação com aqueles tratados com ibrutinibe, sugerindo melhor tolerabilidade. A taxa de descontinuação aos 12 meses foi de 22% para o acalabrutinib versus 31% para o ibrutinib ($p=0,005$).

As diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) também destacam o perfil de segurança superior do acalabrutinib, particularmente em termos de eventos cardiovasculares, mantendo ao mesmo tempo uma eficácia semelhante à do ibrutinib.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida global, com melhora da qualidade de vida, com um perfil aceitável e tolerável de efeitos colaterais.

5.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Embora tanto o ibrutinib como o acalabrutinib sejam eficazes para a LLC recidivante, o acalabrutinib oferece uma eficácia comparável com um perfil de segurança mais favorável, particularmente no que diz respeito a eventos adversos cardiovasculares. Isto torna o acalabrutinibe uma opção preferível para pacientes com maior risco de complicações cardiovasculares.

Esta nota é **favorável** considerando que se trata de uma LLC recidivada e que o autor não tem opções disponíveis no SUS.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como 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>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência

Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

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

5.5. Referências bibliográficas:

1. Byrd, John C et al. “Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial.” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 39,31 (2021): 3441-3452. doi:10.1200/JCO.21.01210

2. Roeker, Lindsey E et al. “Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia.” *Blood advances* vol. 7,16 (2023): 4291-4301. doi:10.1182/bloodadvances.2023009739

3. Eichhorst, B et al. “Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.” *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 32,1 (2021): 23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019

5.6. 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