NOTA TÉCNICA Nº 3356/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: [redacted]

1.2. Processo nº 5001634-81.2024.4.03.6111

1.3. Data da Solicitação: 12/05/2025

1.4. Data da Resposta: 10/06/2025

2.Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

[redacted]

3.1. Data de Nascimento/Idade: 09/11/1967 – 57 anos

3.2. Sexo: Feminino

3.3. Cidade/UF: Marília/SP

3.4. Histórico da doença: Neoplasia Hematológica LLC – CID C91.1

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

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?
ACALABRUTINIBE 100mg – Tomar 01 comprimido via oral a cada 12 horas – uso contínuo	ACALABRUTINIBE	1161802690010	SIM	Rituximabe, fludarabina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
ACALABRUTINIBE	CALQUENCE	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA.	100 MG CAP DURA CT BL AL AL X 60	R$ 30.174,48	Tomar 01 comprimido via oral a cada 12 horas	R$ 362.093,76
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R$ 362.093,76		
MÉDICO PRESCRITOR				**SAÚDE PÚBLICA**		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Súmula Vinculante nº 60 do STF.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 05/2025

5.3. Recomendações da CONITEC: Até a presente data, não há recomendação de incorporação do acalabrutinibe no SUS para LLC. O medicamento foi aprovado pela Anvisa em 2021, mas não foi avaliado pela CONITEC. Portanto, ainda não possui previsão de financiamento público.

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. 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 sãos 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 ou acalabrutinibe.
- Fármacos inibidores do BCL2: venetoclax

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.

Acalabrutinibe

a.Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Agentes antineoplásicos.

Nomes comerciais

Calquence ®

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.

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.

O acalabrutinibe é um outro inibidor seletivo da BTK (tirosina quinase de Bruton). Seus benefícios no tratamento de pacientes com LLC (tratamento de primeira linha ou tratamento de doença recidivada) foi confirmado pelos seguintes estudos:

No estudo multicêntrico fase III ASCEND, pacientes com LLC recidivada ou refratária foram randomizados para receberem acalabrutinibe em monoterapia (n=155) ou idelalisibe + rituximabe (n= 119) ou bendamustina + rituximabe (n= 36). Após um tempo mediano de seguimento de 16 meses, o acalabrutinibe prolongou a sobrevida livre de progressão em relação às outras linhas terapêuticas avaliadas (88% versus 68% em 12 meses).

A principal evidência para o uso de acalabrutinibe no tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica recidivada/refratária provém do estudo de fase III ASCEND, publicado por Ghia et al. no periódico Blood em 2020.

O estudo ASCEND foi um ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, que comparou acalabrutinibe em monoterapia com a escolha do médico entre dois regimes-padrão: idelalisibe + rituximabe ou bendamustina + rituximabe, em 310 pacientes com LLC previamente tratada. Os participantes tinham mediana de 67 anos, muitos com comorbidades ou citogenética de alto risco. Esse estudo não mostrou benefícios em termos de sobrevida global, o que pode ter ocorrido em virtude do pequeno tempo de seguimento. Os resultados desse trabalho também mostraram que o grupo tratado com acalabrutinibe apresentou menores taxas de descontinuação do tratamento em virtude de toxicidade.

No estudo multicêntrico fase 3 ELEVATE TN, 535 pacientes idosos ou frágeis com LLC não tratados previamente foram randomizados para receberem um dos seguintes tratamentos: acalabrutinibe + obinutuzumabe, acalabrutinibe em monoterapia ou clorambucil + obinutuzumabe. Seus resultados mostraram que os grupos acalabrutinibe + obinutuzumabe e acalabrutinibe em monoterapia apresentaram uma sobrevida livre de progressão em dois anos superior à do grupo clorambucil + obinutuzumabe (93%, 87% e 47%, respectivamente). O tempo de seguimento do estudo não permitiu identificar diferenças em termos de sobrevida global entre os grupos.

O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por revisão independente. Após seguimento mediano de 16 meses, os resultados foram:

- SLP em 12 meses: 88% no grupo acalabrutinibe vs. 68% nos comparadores;
- Taxa de resposta global (ORR): 81% com acalabrutinibe vs. 75% nos comparadores;
- Redução de 90% no risco de progressão ou morte (HR 0,31; p<0,0001);
- Menor incidência de eventos adversos graves, especialmente toxicidades gastrointestinais e hepatotoxicidade, que foram mais frequentes nos braços comparadores.

Acalabrutinibe demonstrou perfil de segurança superior ao de outros inibidores de BTK, com menor taxa de fibrilação atrial, sangramentos e toxicidade gastrointestinal, aspectos particularmente relevantes em pacientes idosos e frágeis, como no caso em questão. Além disso, diretrizes internacionais reconhecem o acalabrutinibe como uma das principais opções terapêuticas para LLC recidivada:

A NCCN Guidelines (LLC, versão 1.2024) listam o acalabrutinibe como terapia preferencial para pacientes com recaída ou refratariedade a tratamentos prévios, com recomendação de evidência categoria 1.

A ESMO Guidelines 2020 também consideram o acalabrutinibe como padrão terapêutico moderno e melhor tolerado na classe dos inibidores de BTK.

O UpToDate (2025) orienta o uso do acalabrutinibe como uma das principais estratégias em pacientes idosos ou com toxicidade a esquemas anteriores, como ocorreu com o clorambucil.

Portanto, o acalabrutinibe apresenta nível de evidência IA, com dados robustos de eficácia e segurança em pacientes com LLC refratária ou recidivada.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Induzir remissão da doença, reduzir sintomas e prolongar sobrevida global e livre de progressão.

6.3. Parecer

(X) Favorável
( ) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

A paciente apresenta LLC refratária após uso de CHOP, FCM e clorambucila, sem resposta terapêutica adequada. Trata-se de paciente ainda funcional (57 anos), com progressão ativa da doença e sem alternativas eficazes disponíveis no SUS.

O acalabrutinibe é terapia recomendada por diretrizes internacionais para esse perfil clínico, com registro vigente na Anvisa e respaldo em estudos clínicos de alto nível. Sua introdução pode evitar desfechos adversos graves.

O acalabrutinibe é recomendado como terapia preferencial pelas principais diretrizes internacionais e demonstrou superioridade em sobrevida livre de progressão e menor toxicidade em relação aos regimes citotóxicos, com nível de evidência IA.

A solicitação mostra-se plenamente justificada do ponto de vista técnico-científico, com base em evidência sólida e ausência de terapias equivalentes disponíveis no SUS para o cenário clínico apresentado.

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

6.5. Referências bibliográficas:

1. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: ASCEND study. Blood. 2020;135(20):1598-1610.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2024.

3. ESMO Guidelines. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020.

4. UpToDate. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Accessed April 2025.

5. ANVISA. Aprovação do acalabrutinibe para LLC. 2021.

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, norteada 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