

NOTA TÉCNICA Nº 3951/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5014004-91.2025.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 26/05/2025
- 1.4. Data da Resposta: 01/07/2025

2. Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 31/10/1944 – 80 anos
- 3.2. Sexo: Feminino
- 3.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 3.4. Histórico da doença: Leucemia Linfocítica Crônica – CID C91.1; Neoplasia Maligna da Pele com Lesão Invasiva – CID C44.8

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/cp – 1 cp a cada 12 x 12 por via oral, todos os dias | ACALABRUTINIBE | 1161802690010 | NÃO | 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 | 60 comprimidos/mês. Tomar 1 comprimido via oral de 12/12 horas todos os dias | R\$ 361.769,76 |
| CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO | | | | R\$ 361.769,76 | | |
| MÉDICO PRESCRITOR | | | | SAÚDE PÚBLICA | | |

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Súmula N.º60 do STF.

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

5.3. Recomendações da CONITEC: O acalabrutinibe ainda não foi avaliado pela CONITEC para incorporação no SUS no tratamento da LLC.

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A leucemia é uma doença maligna da célula hematopoiética, mais especificamente dos leucócitos, células de defesa ou “células brancas” do sangue. Essa célula maligna se prolifera de forma descontrolada na medula óssea, se acumula, substitui os elementos normais dessa região e o excesso dessas células é identificado no sangue periférico.

A maioria dos casos surge sem motivo aparente. O tipo da leucemia vai depender do tipo de célula sanguínea que se tornou cancerosa e de seu crescimento rápido ou lento, o que basicamente caracteriza a doença na sua forma aguda ou crônica. Dessa forma, existem vários tipos de leucemia, sendo as quatro principais: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC).

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença clonal maligna caracterizada pela superprodução de células mieloides. Corresponde a 15% de todas as leucemias em pacientes adultos, com leve predominância no sexo masculino, e a idade média na apresentação é de 67 anos.

A LMC está associada à fusão de dois genes: o BCR (no cromossomo 22) e o ABL1 (no cromossomo 9), resultando no gene híbrido BCR-ABL1 (gene leucemia-específico). Essa fusão anormal geralmente resulta de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que dá origem a um cromossomo anormal chamado cromossomo Philadelphia (Ph). Ou seja, esse cromossomo abriga o gene de fusão BCR-ABL1. E esse gene híbrido BCR-ABL1 é detectável pelo exame PCR (reação em cadeia da polimerase, do inglês polymerase chain reaction). O gene BCR-ABL1 resulta na formação de um produto gênico único, a proteína de fusão BCR-ABL1. Esta nova proteína possui atividade de tirosina quinase que participa do metabolismo celular e é responsável pela patogênese da LMC, induzindo a medula óssea a proliferar o clone de células mieloides malignas.

Em síntese, a LMC ocorre em três fases distintas: crônica, de transformação (ou acelerada) e blástica (ou aguda).

- Fase crônica: apresenta-se com leucocitose (excesso de leucócitos) e não há alteração significativa da medula óssea. Usualmente o diagnóstico é realizado nessa fase e, em pacientes não tratados, ela progride para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos.

- Fase acelerada ou de transformação: caracterizada por uma perda progressiva da diferenciação celular.

A característica clínica da LMC é a produção descontrolada de granulócitos (um tipo de célula de defesa) maduros e em maturação, predominantemente neutrófilos, mas também basófilos e eosinófilos. Na ausência de tratamento, a LMC tem um curso clínico trifásico ou bifásico à medida que progride de uma fase crônica para uma fase acelerada e uma crise blástica terminal. Algumas vezes passa da fase crônica diretamente para a crise blástica, principalmente quando a fase blástica é linfóide.

O diagnóstico da LMC é feito pela demonstração da presença do cromossomo Philadelphia (22q-) com presença de translocação t(9;22)(q34;q11) e/ou rearranjo BCABL, identificado por um exame de citogenética, FISH ou método molecular, em pacientes com leucocitose (e ocasionalmente trombocitemia) persistente.

A leucemia mieloide crônica (LMC) é caracterizada pela presença do gene de fusão BCR-ABL1, cuja proteína tirosina quinase é o alvo dos ITKs. A falha ao tratamento com ITKs de primeira (imatinibe) e segunda geração (dasatinibe) ocorre em até 30% dos pacientes, por resistência ou intolerância.

A LMC não é uma doença curável com a terapia medicamentosa, sendo o transplante de medula óssea (TMO) alogênico (aparentado ou não aparentado) a única modalidade curativa de tratamento, por induzir remissão molecular com a eliminação dos transcritos BCR-ABL. Na LMC em fase crônica, o tratamento de escolha consiste em utilizar inicialmente um inibidor de tirosina quinase (por exemplo, imatinibe, nilotinibe, dasatinibe) visando a bloquear a ativação da tirosina quinase aberrante. Está disponível no Brasil, para o tratamento inicial de pacientes em fase crônica, o inibidor da tirosinoquinase (ITQ) de primeira geração mesilato de imatinibe.

Segundo o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Leucemia Mieloide Crônica de 2020, os seguintes esquemas de tratamento são recomendados em caso de falha do tratamento de primeira linha:

- Falência ao Imatinibe em primeira linha: dasatinibe ou nilotinibe a depender do perfil de mutação e de segurança, esse último descrito acima.
- Em terceira linha (falência ou intolerância à 2 ITQs): qualquer dos inibidores restantes. Levar em consideração o perfil de resistência ou considerar o TMO alogênico. É importante ressaltar que os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) poderão utilizar de condutas padronizadas para terceira linha.
- Pacientes com mutação T315, em qualquer linha: considerar TMO alogênico. Estudos que avaliaram ITQs de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe) mostraram que eles promovem uma taxa maior de resposta precoce, sem impacto na sobrevida global. Os estudos de seguimento de longo prazo, mais adequados, investigaram e comprovaram a segurança apenas para o imatinibe. Dessa forma, sugere-se iniciar o tratamento da LMC com o uso do imatinibe. Outros ITQs, isto é, ponatinibe, asciminibe são reservados para pacientes que demonstraram resistência aos outros ITQs ou com mutações específicas BCR::ABL1 (por exemplo, T315I).

Na doença avançada (fase acelerada/fase blástica), é também recomendado um ITQ de terceira geração, ponatinibe ou asciminibe, em vez de imatinibe; a seleção de um ITQ específico é orientada pela análise de mutação de BCR::ABL1, perfil de toxicidade e comorbidade.

A European Society for Medical Oncology (ESMO) e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) referem que a escolha do tratamento deve se basear na idade do paciente, no perfil clínico, como a presença de comorbidades, perfil de eventos adversos de cada medicamento e tolerabilidade do paciente. Assim, em primeira linha, independentemente do perfil de risco, o tratamento pode iniciar com imatinibe, nilotinibe, dasatinibe ou bosutinibe

Acalabrutinibe

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.

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 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). 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.

Além do ASCEND, dados de estudos de vida real e de coortes abertas reforçam a eficácia do acalabrutinibe em pacientes refratários, incluindo aqueles que já usaram venetoclax.

O acalabrutinibe é recomendado pelas principais diretrizes internacionais:

NCCN Guidelines (LLC, versão 1.2024): acalabrutinibe é terapia preferencial para pacientes com LLC refratária ou com mutações de alto risco, com categoria 1 de evidência;

ESMO Guidelines 2020: reconhecem acalabrutinibe como tratamento padrão moderno com menor toxicidade;

UpToDate (2025): orienta o uso de acalabrutinibe como opção eficaz e bem tolerada em pacientes com refratariedade a múltiplas linhas, incluindo inibidores de BCL-2 como venetoclax.

Terapia oral contínua ambulatorial, com melhor adesão e preservação funcional.

Trata-se de um dos tratamentos mais eficazes disponíveis atualmente para LLC refratária em pacientes previamente expostos a venetoclax.

Portanto, trata-se de tecnologia com nível de evidência IA, com eficácia e segurança superiores em cenários de refratariedade.

A eficácia do acalabrutinibe é especialmente relevante em pacientes com Binet C ou Rai III–IV, como o caso apresentado.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

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

Toxicidade reduzida, especialmente em relação ao ibrutinibe, com menor risco de arritmia, sangramento e efeitos colaterais gastrointestinais;

6.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

A paciente apresenta LLC refratária ao tratamento com clorambucila, com progressão clínica e idade avançada (80 anos), que contraindica terapias mais tóxicas. O acalabrutinibe é registrado na Anvisa, tem eficácia comprovada em estudos de fase III, é amplamente recomendado por diretrizes internacionais e oferece perfil de segurança superior.

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.

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. Acabrutinib 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: Chronic Lymphocytic Leukemia. Version 1.2024.
3. ESMO Clinical Practice Guidelines: Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020.
4. UpToDate. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Accessed April 2025.
5. ANVISA. Registro sanitário do acalabrutinibe. 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, 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.

PROTOS 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 (Cbf) 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