Nota Técnica 384501

Data de conclusão: 02/08/2025 09:12:32

Paciente

Idade: 78 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Arambaré/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 384501

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: C91.1 - leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ACALABRUTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: acalabrutinibe 100mg. Tomar 1 cápsula a cada 12 horas. Uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não informado

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos associados a rituximabe, clorambucil, radioterapia e terapia paliativa/medidas de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O acalabrutinibe é um inibidor da tirosino-quinase de Bruton, utilizado no tratamento de linfomas não Hodgkin, como o linfoma de células do manto e a leucemia linfocítica crônica. Ele inibe de maneira seletiva a BTK, sem inibir outras tirosino-quinases, relacionadas a efeitos adversos desta classe de medicamentos. Importante ressaltar também que esta classe de medicamentos tem tratamento de duração indefinida, ou seja, deve ser mantido até progressão da doença ou efeito adverso inaceitável (3).
Em um estudo de fase II, portanto sem grupo controle de comparação, que envolveu 135 pacientes com LLC, submetidos a pelo menos uma linha de tratamento prévio, diferentes doses do medicamento foram testadas com um tempo mediano de uso de 41 meses, sendo atingido controle da doença em 88% (IC 95 81-93%) dos pacientes arrolados. A sobrevida livre de eventos destes pacientes (morte, progressão, refratariedade) em 45 meses foi de 58% (IC 95 48-67%). Efeitos adversos maiores (grau 3 ou mais) ocorreram em 66% dos pacientes sendo eles neutropenia, pneumonia, hipertensão, anemia e diarreia (4,5).
Estudo de fase 3 (6), contou com 533 pacientes com LLC com doença recaída/refratária, randomizados para receber acalabrutinibe (n = 268) ou ibrutinibe (n = 265). Após um acompanhamento médio de 40,9 meses, o acalabrutinibe foi determinado como não inferior ao ibrutinibe no desfecho sobrevida livre de progressão, com uma progressão livre de doença mediana de 38,4 meses em ambos os braços (IC 95%, acalabrutinibe, 33,0 a 38,6 e ibrutinibe, 33,0 a 41,6; razão de risco: 1,00; 95 % IC, 0,79 a 1,27). A incidência de fibrilação atrial/flutter atrial de todos os graus foi significativamente menor com acalabrutinibe versus ibrutinibe (9,4% versus 16,0%; P = 0,02). Outros eventos adversos como infecções e progressão para linfoma difuso foram semelhantes entre os dois medicamentos (6).
Outro estudo, ASCEND (7), randomizou 398 pacientes portadores de LLC submetidos a pelo menos uma linha de terapia prévia a receber acalabrutinibe ou escolha do investigador (as opções eram a combinação de rituximabe e idelalisib ou rituximabe e bendamustina). A taxa de resposta geral foi semelhante entre os dois braços do estudo (81% vs 78%, p = 0,22). O uso de acalabrutinibe apresentou benefício de sobrevida livre de progressão em 1 ano de seguimento, HR 0,31 (IC 95% 0,2 - 0,49, p < 0,001) (7), para o desfecho sobrevida geral não houve diferença significativa.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
ACALABRUTINIBE	100 MG CAP12 DURA CT BL AL AL X 60		R$ 40.717,36	R$ 488.608,32

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um

desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O acalabrutinibe é produzido pela indústria farmacêutica Astrazeneca do Brasil LTDA sob o nome comercial de Calquence?. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em julho de 2025 e baseado nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de 1 ano de tratamento.
Análise econômica conduzida pelo NHS/NICE britânico recomendou o medicamento sob restrições quanto aos subtipos com prognóstico desfavorável da doença (presença da mutação do TP53 ou deleções do cromossomo 17p), e apenas após acordos comerciais de redução de preço do medicamento (8). Consoante, o SMC (Scottish Medicines Consortium, da Escócia) também recomenda a incorporação entre pacientes com LLC em recaída de maneira muito semelhante, mediante fornecimento da medicação através de acordo comercial (9).
Em análise de custo-efetividade conduzida pelo Canada's Drug Agency, acalabrutinibe foi comparado com agentes alternativos para o manejo de LLC (10). Considerando um limiar de U$ 50,000 / QALY ganho, acalabrutinib foi dominado por duas alternativas (Rituximab + Venetoclax e Rituximab + Bendamustina) sugerindo-se uma redução de preço de até 82% no preço da medicação necessária para atingir um perfil de custo-efetividade aceitável para o sistema. Quando comparado com Ibrutinib, alternativa de mesma classe farmacêutica, acalabrutinibe mostrou-se dominante (10). Nenhum dos comparadores, (Venetoclax + Rituximabe, Idelalisib + Rituximabe, Bendamustina + Rituximabe, Ibrutinib) está disponível no SUS, considerando o reembolso da APAC para Leucemias Linfocíticas Crônica (03.04.03.006-6) de R$ 1.800,00 mensais (R$ 21.600,00/ano).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de pleito por acalabrutinibe por tempo indeterminado em caso de leucemia linfocítica crônica, neoplasia maligna de caráter indolente. Existem estudos de boa qualidade metodológica avaliando o acalabrutinibe para essa condição demonstrando aumento de sobrevida livre de progressão, porém sem evidência de aumento de sobrevida global com seu uso.
Além disso, a tecnologia pleiteada tem perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo

uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Sobre eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído restam incertezas clínicas. Não há evidências sobre tais efeitos. Tampouco identificamos necessidade de suspensão gradual. O principal risco com a suspensão do tratamento é o de progressão da doença, risco este que também pode ocorrer na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que qualquer melhora clínica observada seja inequivocamente causada pelo tratamento.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença que, embora apresente uma razoável expectativa de vida, pode trazer prejuízos à qualidade de vida. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. novembro de 2019;94(11):1266–87.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 21 de junho de 2018;131(25):2745–60.
3. Acalabrutinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 2 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acalabrutinib-drug-information?search=acalabrutinib&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E15&display_rank=1
4. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 28 de janeiro de 2016;374(4):323–32.
5. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, Devereux S, Chaves JM, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. Blood. 9 de abril de 2020;135(15):1204–13.
6. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 1o de novembro de 2021;39(31):3441–52.
7. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de setembro de 2020;38(25):2849–61.
8. National Institute for Health and Care Excellence. 1 Recommendations | Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [citado 2 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/chapter/1-Recommendations
9. Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium. [citado 2 de julho de 2025]. acalabrutinib (Calquence). Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-abb-smc2348/
10. Canada´s Drug Agency. Pharmacoeconomic Report ACALABRUTINIB (CALQUENCE) [Internet]. 2020 [citado 2 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnEGR_REDACTABBREV_EC_Post17Nov2

020_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documento médico apresentado pela parte (Evento 1, LAUDO8), trata-se de paciente portador de leucemia linfocítica crônica (LLC). Em novembro de 2019, apresentou, em tomografias de tórax e cervical, volumosas adenomegalias mediastinais e nas regiões axilares bilateralmente, além de numerosas adenomegalias junto aos feixes jugulocarotídeos, envolvendo toda a região cervical e cervical posterior bilateral. Foi realizada imunofenotipagem de sangue periférico e biópsia de linfonodo com imunohistoquímica compatível com LLC, confirmando o diagnóstico. Iniciou tratamento com clorambucil durante dois ciclos (03/2020 a 05/2020) e, posteriormente, utilizou clorambucil associado ao rituximabe por mais oito ciclos (06/2020 a 02/2021), sem resposta terapêutica satisfatória. Em abril de 2023, houve suspeita de Transformação de Richter, devido à piora do estado geral, perda de peso, febre e sudorese noturna. Em maio de 2023, foi realizado PET-CT , que evidenciou discreta atividade metabólica em linfonodos cervicais, axilares, mediastinais, abdominais e pélvicos, compatíveis com LLC, sem áreas sugestivas de transformação para doença de alto grau. Retomou o uso de clorambucil no período de 06/2023 a 08/2023. Em junho de 2023, encontrava-se em estadiamento RAI-III e apresentava múltiplas linfonodomegalias em regiões cervical, axilar e inguinal (bilateral), esplenomegalia e perda de peso progressiva.
Conforme consulta ao sistema AME, em agosto de 2023 passou a receber acalabrutinibe por antecipação de tutela. Em abril de 2025, foi realizada tentativa de suspensão do acalabrutinibe, mas houve retorno dos sintomas da doença. Atualmente, encontra-se ativo, porém com restrição para esforços extenuantes (ECOG 1). Apresenta histórico de cardiopatia importante, hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial e estenose aórtica grave, com cirurgia de revascularização e correção de valva aórtica realizada em 08/2021. Apresenta ainda múltiplas lesões de pele, em acompanhamento com dermatologia. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com acalabrutinibe por tempo indeterminado.
A leucemia linfocítica crônica é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos > 5000 x 10^9/L), que pode ser acompanhada por anemia, plaquetopenia, sintomas constitucionais, esplenomegalia e linfonodomegalias (1). É uma doença indolente, o que significa que nem sempre requer tratamento e muitas vezes uma conduta expectante está indicada. Cabe salientar que a LLC é a neoplasia hematológica mais comum na terceira idade e é considerada uma doença incurável, mas que pode ser controlada através de tratamento quimioterápico e de suporte adequado (1).
A indicação de tratamento em 1ª e demais linhas subsequentes, conforme consenso internacional de especialistas, requer critérios de doença ‘em atividade’, a saber (2): hemoglobina < 10 g/dL ou plaquetas < 100 x 10^9 / L (mantendo tendência de queda - muitos casos mantém plaquetometrias estáveis por longos períodos, de maneira que muitos pacientes não necessitam tratamento automaticamente), esplenomegalia (palpável > 6 cm abaixo do gradil costal esquerdo), linfonodos muito aumentados (> 10 cm no maior eixo), linfocitose progressiva (aumento em 50% após 2 meses, ou aumento em 100% em 6 meses), complicações auto-imunes (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica imune), acometimento extranodal sintomático, sintomas constitucionais (perda de peso > 10% em 6 meses, fadiga com ECOG 2 ou maior, febre > 38ºC por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração > 1 mês). Atualmente não existe diretriz do Ministério da Saúde referente à

Leucemia Linfocítica Crônica. Não existe uma combinação padrão de medicamentos usada para a doença. O tratamento medicamentoso considerado de primeira linha disponibilizado no SUS inclui os quimioterápicos fludarabina e ciclofosfamida. Atualmente, foi incorporado ao SUS o anticorpo monoclonal rituximabe para tratar a LLC.