Nota Técnica 384773

Data de conclusão: 04/08/2025 13:26:23

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Camargo/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 384773

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica (C91.1)

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 12/12h por tempo indeterminado

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

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, 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: 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 não comparado), 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 (IC95% 0,2-0,49, p < 0,001) (7), para o desfecho sobrevida geral não houve diferença significativa.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
MALEATO DE ACALABRUTINIBE MONOIDRATADO	AC100 MG COM REV12 CT BL AL AL X 60		R$ 27.597,98	R$ 331.175,76

* 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 maleato de acalabrutinibe monoidratado é produzido pela indústria farmacêutica Astrazeneca do Brasil LTDA sob o nome comercial de Calquence comprimidos?, que contém o equivalente a 100mg de acalabrutinibe. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho de 2025 e baseado nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de 1 ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o tratamento da leucemia linfocítica crônica com acalabrutinibe em segunda linha no cenário nacional.
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 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, acalabrutinibe foi comparado com agentes alternativos para o manejo de LLC (10). Considerando um limiar de U$ 50,000 / QALY ganho, acalabrutinibe foi dominado por duas alternativas (rituximabe + venetoclax e rituximabe + 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 ibrutinibe, alternativa de mesma classe farmacêutica, acalabrutinibe mostrou-se dominante. Nenhum dos comparadores, (venetoclax + rituximabe, idelalisibe + rituximabe, bendamustina + rituximabe, ibrutinibe) 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, porém sem evidência de aumento de sobrevida global com seu uso, apenas aumento de sobrevida livre de progressão.
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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 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: 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 20 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acalabrutinib-drug-information
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, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc 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. 1-Recommendations | Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 20 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/chapter/1-Recommendations
9. Acalabrutinib (Calquence) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 20 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-abb-smc2348/
10.10211AcalabrutinibCLL_fnEGR_REDACTABBREV_EC_Post17Nov2020_final.pdf[Internet]. [citado 20 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnEGR_REDACTABBREV_EC_Post17Nov2020_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é portadora de leucemia linfocítica crônica (Evento 1,

LAUDO8, Página 1), com diagnóstico, em 2022, conforme exames de medulograma (Evento 1, LAUDO8, Página 3) e imunofenotipagem (Evento 1, LAUDO8, Página 4). Teve indicação de tratamento em 2023 por apresentar sintomas B e adenomegalias volumosas. Neste momento realizou o protocolo FCR (fludarabina/ciclofosfamida/rituximabe), em 6 ciclos a cada 28 dias. Apresenta atualmente quadro de progressão das linfonodomegalias axilares e sintomas B, de atividade da doença, tais como sudorese e cansaço. No momento encontra-se em tratamento com clorambucil, (Evento 1, LAUDO8, Página 2). Como comorbidade é informado hiperplasia prostática benigna, em uso de tansulosina. Não foram acostados exames complementares da condição clínica atual da parte autora. Neste contexto, pleiteia-se o tratamento com acalabrutinibe.

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 DDT 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 e o anticorpo monoclonal rituximabe para tratar a LLC.