

NOTA TÉCNICA Nº 8442/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5032028-07.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 17/12/2024
- 1.4. Data da Resposta: 10/01/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 07/08/1962 - 62 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Linfoma de células do manto (LCM) – CID10 C85

3. Descrição da Tecnologia

- 3.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
ACALABRUTINIBE 100MG
- 3.2. Princípio Ativo: maleato de acalabrutinibe
- 3.3. Registro na ANVISA: 1161802970013
- 3.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 3.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: 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, Doxorrubicina, Dexametasona, Citarabina e Metotrexate) ou FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone) com Rituximabe.
- 3.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 3.7. Custo da tecnologia:
 - 3.7.1. Denominação genérica: MALEATO DE ACALABRUTINIBE MONOIDRATADO
 - 3.7.2. Laboratório: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA
 - 3.7.3. Marca comercial: CALQUENCE
 - 3.7.4. Apresentação: 100 MG CAP DURA CT BL AL AL X 60
 - 3.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 41.276,23
 - 3.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 47.500,55
- 3.8. Tratamento mensal:
 - 3.8.1. Dose diária recomendada: A dose recomendada de CALQUENCE COMPRIMIDOS para o tratamento de LCM é de 100 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia.
 - 3.8.2. Custo anual- preço máximo de venda ao Governo: R\$ 495.314,76

3.8.3. Custo anual - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 570.006,60

3.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capalistas-de-precos>

3.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

4. Discussão e Conclusão

Os linfomas de células do manto (LCM) estão entre as neoplasias linfoides de células B periféricas, de acordo com o Grupo REAL (Revised EuropeanAmerican Classification of Lymphoid Neoplasms) (OMS). São constituídos, morfológicamente, por linfócitos pequenos, com contorno nuclear irregular e nucléolo pouco evidente. Possuem, usualmente, padrão de crescimento difuso, algumas vezes nodular e raramente apresentam transformação para linfoma de grandes células (variante blastoide). 1,2

O LCM representa 5% do total de casos dos Linfomas não-Hodgkin e é mais frequente em homens na faixa dos 60 anos. O quadro clínico é caracterizado por linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, acometimento da medula óssea e leucemização (linfócitos neoplásicos no sangue periférico). O anel de Waldeyer (amígdalas palatinas, faríngeas, linguais e adenóides) e o trato gastrointestinal também podem ser acometidos. A presença de Sintomas B (febre, acima de 38°C, sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses) possui valor prognóstico. 1,2

Durante anos, o tratamento padrão para pacientes com LCM consistia na poliquimioterapia baseada em regimes compostos usualmente com Adriamicina, sendo o esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona) o regime mais utilizado. Mais recentemente, a estratégia de tratamento do LCM foi modificada pela introdução da imunoterapia e por novos fármacos que atuam como alvo nos mecanismos moleculares da doença. Há combinação de regimes quimioterápicos como CHOP, hiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, citarabina e metotrexato) ou FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone) com rituximabe, um anticorpo anti-CD20 monoclonal quimérico com eficácia limitada isoladamente, mas que pode produzir uma expressiva resposta global acima de 80-95% e uma remissão completa entre 30-87% em pacientes sem tratamento prévio.1,2 Regimes intensos, incluindo transplante autólogo e alogênico de medula óssea apresentam melhores respostas na sobrevida, mas como a maioria dos pacientes são diagnosticados em idade avançada, a indicação desses tratamentos está limitada a uma minoria dos pacientes. Além disso, com abordagens agressivas, por mais que resultem em remissão a longo prazo para alguns pacientes, infelizmente os estudos de acompanhamento a longo prazo não mostram um platô nas curvas de sobrevida livre de progressão.3 Os pacientes com recaída geralmente são tratados com quimioimunoterapia de resgate ou outros agentes aprovados. Estes

incluem o inibidor do proteassoma, bortezomibe; o agente imunomodulador, lenalidomida; inibidor do complexo 1 da rapamicina, temsirolimus; e os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK). 1,2 Apesar de 50 a 70% dos pacientes responderem bem ao tratamento, o LCM frequentemente volta a avançar um ou dois anos após a quimioterapia. O tempo médio de sobrevivência é de aproximadamente 03 anos (entre 02 e 05 anos dependendo da agressividade do linfoma). Apenas 5 a 10% sobrevivem mais de 10 anos após o diagnóstico. 1,2

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. 4

Existe um estudo clínico de fase 2 que recrutou pacientes com linfoma de células do manto para receber acalabrutinibe até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O trecho a seguir é do resumo do próprio artigo em livre tradução para o português:

De 12 de março de 2015 a 5 de janeiro de 2016, 124 pacientes com linfoma de células do manto recidivante ou refratário foram incluídos no estudo, e todos receberam tratamento; a idade mediana foi de 68 anos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de dois (IQR 1–2) tratamentos anteriores. Após um seguimento mediano de 15,2 meses, 100 (81%) pacientes alcançaram uma resposta global e 49 (40%) alcançaram uma resposta completa. As medianas estimadas pelo método de Kaplan-Meier para duração da resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global não foram atingidas; as taxas em 12 meses foram de 72% (IC 95%: 62–80), 67% (58–75) e 87% (79–92%), respectivamente. Os eventos adversos mais comuns, principalmente de grau 1 ou 2, foram cefaleia (47 [38%]), diarreia (38 [31%]), fadiga (34 [27%]) e mialgia (26 [21%]). Os eventos adversos de grau 3 ou superior mais frequentes foram neutropenia (13 [10%]), anemia (11 [9%]) e pneumonia (seis [5%]). Não houve casos de fibrilação atrial, e houve um caso de hemorragia de grau 3 ou superior. A duração mediana do tratamento foi de 13,8 meses. O tratamento foi descontinuado em 54 (44%) pacientes, principalmente devido à progressão da doença (39 [31%]) e eventos adversos (sete [6%]).

4.2. 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.

4.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

4.4. Conclusão Justificada:

A equipe médica assistencial informa que o paciente tem um linfoma do manto que foi refratário aos tratamentos iniciais e agora prescreve o medicamento acalabrutinibe.

O tratamento de uma neoplasia tem como objetivo primário prover a cura. Quando a cura não é possível, objetiva-se que haja o maior tempo de sobrevida global, ou seja, o tempo total de vida da pessoa que recebeu determinado medicamento consiga ser maior do que o tempo daqueles que não o receberam. Almeja-se ainda que haja associadamente um ganho na qualidade de vida, e não somente um maior tempo de vida.

Sincronicamente, como neoplasias costumam provocar diversos sintomas que prejudicam a vida da pessoa, o cuidado ainda envolverá o controle das manifestações da doença e dos tratamentos instituídos, ou seja, o estabelecimento de cuidados paliativos.

Quando não há possibilidade de cura ou de ganho da sobrevida global, os tratamentos instituídos farão, então, parte de um cuidado paliativo daquela pessoa com neoplasia. Infelizmente, isso ainda é uma conversa e uma realidade difícil com a qual médicos e pacientes têm que lidar.

Quando se desenvolve um ensaio clínico, as estimativas estatísticas prévias à sua realização e os cálculos que se seguem a partir dos dados coletados são determinados de acordo com o chamado "desfecho primário". Isso significa que um determinado ensaio clínico é programado para de fato descobrir o impacto de um tratamento sobre o desfecho primário. Aquilo que se observa nos desfechos secundários não possui necessariamente o mesmo grau de certeza estatística.

Nesse sentido, nas últimas décadas, foi frequente que os ensaios clínicos envolvendo medicamentos anti-neoplásicos passaram a utilizar um desfecho primário denominado "tempo livre de progressão de doença". Simultaneamente, o desfecho "ganho de sobrevida global" passou a ser um desfecho secundário dos estudos e, frequentemente, pouco discutido nas publicações. Com isso, novos anti-neoplásicos conseguiram gerar publicações com resultados "positivos", indicando que eles promoveriam maior tempo livre da doença neoplásica.

A progressão da doença neoplásica é definida de acordo com o tipo de neoplasia e a publicação. Por exemplo, uma neoplasia sólida pode ser considerada como sem progressão enquanto o seu crescimento não ultrapassar uma determinada porcentagem em relação ao tempo inicial. Portanto, o tempo livre da progressão da doença representa o tempo que se passou até que aquela determinada neoplasia tenha alcançado um valor arbitrariamente definido por médicos/pesquisadores.

A ideia de que um anti-neoplásico possa aumentar o tempo até que haja progressão da doença neoplásica permite a elaboração de uma estratégia de propaganda interessante, tanto voltada para médicos, como para pacientes.

Contudo, sabe-se que o "tempo livre de progressão da doença" não se correlaciona com o "ganho de sobrevida", tanto que frequentemente os resultados das publicações demonstram uma discordância entre esses resultados, e foi justamente isso que motivou a retirada do "ganho de sobrevida" como o desfecho primário. Sendo assim, surge o questionamento de médicos, pesquisadores e até mesmo da CONITEC quando avalia novos quimioterápicos: qual seria o real benefício de se obter um aumento do "tempo livre de progressão da doença" se não há "ganho de sobrevida"?

Infelizmente, os resultados publicados sobre o medicamento em questão não permitem afirmar que a sua utilização é associada com ganho de sobrevida. Na verdade, a publicação que respalda a prescrição é um ensaio clínico de fase 2. Esses estudos não se prestam a determinar o benefício do medicamento em comparação com outras drogas. O objetivo deles é estabelecer a segurança e uma potencial utilidade do medicamento ser usado em pacientes com aquela determinada condição.

Ressalta-se ainda 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

4.5. Referências bibliográficas:

1. Campos,LC; Andrade, DAP. Linfoma não-Hodgkin de células do manto: relato de caso. Rev Med Minas Gerais 2009; 19(2): 177-179
2. El Kik M et al Linfoma Não-Hodkingde Células do Manto: Relato de Caso. Revista Científica da FMC. Vol. 5, n 1, 2010
3. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018;391(10121):659-667. doi:10.1016/S0140-6736(17)33108-2
4. Kapoor P and Ansell SM. Acalabrutinib in mantle cell lymphoma. Lancet 20 18 Feb; 391:633

5. Mohyuddin GR, Goodman AM, Knopf K. Perils of Ignoring Overall Survival in Interpreting the Myeloma Literature. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 1;40(1):105-106. doi: 10.1200/JCO.21.01580. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652953.

6. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014

4.6. 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 agravamento 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