Dados da UAT

Nº da UAT: 196

Tecnologia em saúde: Acalabrutinibe sob a forma de maleato de acalabrutinibe monoidratado

Indicação de uso: Calquence (acalabrutinibe sob a forma de maleato de acalabrutinibe monoidratado) em combinação com Venclexta (venetoclax), é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC)/ linfoma linfocítico de pequenas célula (LLPC) que não receberam tratamento anterior, e sem del(17p) ou mutação em TP53.

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

A LLC é uma doença neoplásica dos linfócitos B, caracterizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos B maduros, no sangue, na medula óssea e nos tecidos linfáticos. A LLC exibe uma apresentação inicial altamente heterogênea. Cerca de 60% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico e, portanto, não requerem tratamento imediato. Ainda assim, aproximadamente metade desse grupo evolui ao longo do acompanhamento para doença sintomática ou progressiva. Quando sintomáticos, os pacientes podem apresentar desde sintomas inespecíficos, como fadiga e sudorese, até achados clínicos diversos, como linfocitose progressiva, citopenia e linfadenopatia. Complicações graves, como infecções recorrentes ou eventos autoimunes, também podem surgir e contribuir para mortalidade pela doença. A frequência é maior em homens e sua incidência aumenta com a idade, com mediana de 71 anos no momento do diagnóstico. A sobrevida costuma ultrapassar cinco anos, mas varia amplamente segundo o estágio clínico inicial. Dados nacionais do Registro Brasileiro de LLC, que analisou retrospectivamente 1.903 casos, confirmam o padrão descrito internacionalmente: a doença predomina em idosos (com mediana de 66 anos ao diagnóstico) e apresenta maior frequência em homens, que representam cerca de 56% dos registros nacionais.

Tecnologia em saúde:

Acalabrutinibe em associação ao Venetoclax:
O acalabrutinibe é um inibidor seletivo de segunda geração da tirosina quinase de Bruton (BTK), enzima essencial na cascata de sinalização do BCR. A BTK participa da ativação de vias intracelulares que promovem proliferação, migração, adesão e sobrevivência das células B malignas. Ao se ligar de forma covalente e irreversível ao sítio Cys481 da BTK, o acalabrutinibe bloqueia a fosforilação downstream de moléculas como PLC¿2, reduzindo a ativação de NF-¿B e outras vias pró-sobrevivência. Como consequência, há inibição do crescimento tumoral, redução da interação com o microambiente medular e linfonodal e indução de apoptose indireta. Em comparação ao ibrutinibe, o acalabrutinibe apresenta maior seletividade para BTK e menor atividade off-target sobre outras quinases (como EGFR, ITK e TEC), o que pode resultar em perfil de segurança cardiovascular mais favorável.

O venetoclax, por sua vez, é um inibidor seletivo da proteína antiapoptótica BCL-2. Na LLC, a superexpressão de BCL-2 impede a ativação da via intrínseca da apoptose ao sequestrar proteínas pró-apoptóticas como BIM e BAX. O venetoclax se liga com alta afinidade ao domínio BH3 da BCL-2, deslocando essas proteínas pró-apoptóticas e restaurando a permeabilização da membrana mitocondrial externa, levando à ativação da cascata de caspases e morte celular programada. Diferentemente dos inibidores de BTK, o venetoclax promove apoptose direta e rápida das células leucêmicas, o que explica o risco de síndrome de lise tumoral observado no início do tratamento, exigindo escalonamento gradual da dose conforme recomendado em bula e diretrizes clínicas.

Indicação aprovada na Anvisa: Em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, é indicado para o

tratamento de pacientes com LLC/LLPC que não receberam tratamento anterior, e sem del(17p) ou mutação em TP53.

Indicação proposta pelo proponente: Acalabrutinibe em combinação com venetoclax, para o tratamento de pacientes adultos com LLC/LLPC que não receberam tratamento anterior, e sem del(17p) ou mutação em TP53.

Tecnologia alternativa:

Imunoquimioterapia: Bendamustina + rituximabe ou clorambucil+obinutuzumabe ou Fludarabina+ciclofosfamida+rituximabe; Inibidores de tirosina quinase de Bruton (iBTKs): ibrutinibe, zanubrutinibe e acalabrutinibe; Inibidores da célula de linfoma B (BCL-2): venetoclax.

Síntese das evidências científicas:

O proponente incluiu em sua análise um estudo - AMPLIFY, o qual não atendia integralmente aos critérios PICO propostos pela redefinição realizada pelos PARECERISTAS, especialmente no que se refere à definição do comparador.
Na atualização da busca, os pareceristas não identificaram estudos que atendessem aos critérios estabelecidos para o comparador pré-definido, como esquemas de terapia-alvo em duração fixa, a saber: ibrutinibe + venetoclax e obinutuzumabe + venetoclax.
Dessa forma, para fins de análise, os pareceristas procederam à avaliação crítica dos estudos primários incluídos pelo proponente.
O estudo AMPLIFY (NCT03836261), publicado por Brown et al. 2025, foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto (open-label), com avaliação de desfechos por revisão central independente e cega, conduzido em pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) previamente não tratados. O estudo foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de esquemas terapêuticos alvo em duração fixa contendo acalabrutinibe e venetoclax, comparados à quimioimunoterapia padrão (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe [FCR] ou bendamustina e rituximabe [BR], conforme escolha do investigador). O financiamento foi patrocinado pela indústria farmacêutica, com participação do patrocinador no desenho e condução do estudo.
A população elegível incluiu pacientes adultos (=18 anos) com diagnóstico confirmado de LLC/LLPC que preenchessem os critérios do International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) para início de tratamento e que não tivessem recebido terapia prévia para a doença. Foram incluídos pacientes considerados clinicamente aptos, com bom desempenho funcional e sem deleção do cromossomo 17p [del(17p)] ou mutação em TP53, uma vez que esses subgrupos apresentam comportamento biológico distinto e pior prognóstico. Entre os critérios de inclusão, destacaram-se função hematológica, renal e hepática adequadas, além da ausência de comorbidades graves que impedissem o uso das terapias estudadas.
Resultados (AMPLIFY):
Sobrevida global (SG) – certeza moderada da evidência:
O estudo demonstrou benefício estatisticamente significativo de acalabrutinibe + venetoclax em relação à quimioimunoterapia, com taxa de SG em 36 meses de 94,1% versus 85,9%, respectivamente (HR 0,33; IC95% 0,18-0,56; p<0,001).
Sobrevida livre de progressão (SLP) – certeza moderada da evidência:
A SLP em 36 meses foi de 76,5% no grupo acalabrutinibe + venetoclax e 66,5% no grupo quimioimunoterapia (HR 0,65; IC95% 0,49-0,87; p=0,004).
Sobrevida livre de eventos (SLE) – certeza moderada da evidência:
Observou-se taxa de SLE em 36 meses de 75,9% com acalabrutinibe + venetoclax versus 64,5% com quimioimunoterapia (HR 0,62; IC95% 0,47-0,82).
Taxa de resposta objetiva (TRO)– certeza moderada da evidência:
A taxa de resposta global foi superior no grupo intervenção (92,8%) em comparação à quimioimunoterapia (75,2%).
Doença residual mínima indetectável (DRM) – certeza baixa da evidência:
A taxa de DRM indetectável no ponto temporal-chave foi inferior no grupo acalabrutinibe + venetoclax (26,8%) em comparação à quimioimunoterapia (51,0%).
Eventos adversos grau = 3 – certeza moderada da evidência:
Neutropenia grau =3 ocorreu em 32,3% dos pacientes tratados com acalabrutinibe + venetoclax versus 43,2% na quimioimunoterapia. Eventos adversos graves ocorreram em 24,7% e 27,4%, respectivamente.
Eventos adversos de interesse especial – certeza moderada da evidência:
Eventos cardiovasculares foram mais frequentes no grupo acalabrutinibe + venetoclax (9,3% vs 3,5%), enquanto a síndrome de lise tumoral foi rara (0,3% vs 3,1%).

Síntese das informações econômicas:

O Proponente apresentou uma análise de custo-minimização sob a justificativa de ausência de evidências que demonstrem maior eficácia da tecnologia em relação aos comparadores. A única evidência apresentada na revisão sistemática – o estudo de fase III AMPLIFY – comparou acalabrutinibe + venetoclax à quimioimunoterapia, comparador que não foi adotado na análise econômica sob a justificativa de superioridade prévia das terapias-alvo. Dessa forma, o conjunto de evidências apresentado no dossiê não sustenta adequadamente a adoção de uma análise de custo-minimização, cuja premissa central é a equivalência de eficácia entre as alternativas comparadas.

Na AIO, os pareceristas adotaram apenas os esquemas de terapia de duração fixa como comparadores, com base em opinião de especialistas e diretriz internacional. Pacientes com bom desempenho e sem del(17p) ou mutação em TP53 são considerados de baixo risco, e portanto, candidatos à prescrição das terapias de duração fixa, preferentemente, devido à menor ocorrência de eventos adversos.

A estimativa de impacto orçamentário para uma população-alvo média anual de 447 pacientes é de economia de R$ 3,9 milhões em 5 anos, com média anual de economia de R$ 797 mil.

Capacidade instalada:

Existente

Análise técnica:

A evidência atualmente disponível sobre acalabrutinibe associado à venetoclax para pacientes adultos com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) ou Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLPC) sem deleção 17p ou mutação TP 53 e sem tratamento prévio (1a linha), é o estudo AMPLIFY, que compara a combinação à quimioimunoterapia. Não foram identificados estudos de comparação direta entre acalabrutinibe associado à venetoclax e os esquemas de terapia alvo em duração fixa definidos na pergunta de pesquisa (ibrutinibe + venetoclax ou obinutuzumabe + venetoclax).

A análise do estudo AMPLIFY demonstrou que há benefício da combinação nos desfechos de sobrevida global (redução de 67% no risco de morte), sobrevida livre de progressão (redução de 35% no risco de progressão da doença), sobrevida livre de eventos e taxa de resposta. A certeza da evidência para os desfechos foi considerada moderada, devido à limitação de evidência indireta, pois o comparador não corresponde ao definido na pergunta de pesquisa. Para doença residual mínima, houve superioridade do braço comparador, tendo a certeza da evidência classificada como baixa, por se tratar de desfecho substituto.

Quanto à segurança, observou-se menor incidência de neutropenia grave, frequência semelhante de eventos adversos graves e maior ocorrência de eventos cardiovasculares no braço da associação de acalabrutinibe com venetoclax na comparação com a quimioimunoterapia, com certeza moderada da evidência.

Em síntese, no que se a eficácia e segurança, ainda que o comparador não tenha sido o ideal, a combinação apresentou benefício clínico e toxicidade manejável.

Em relação à avaliação econômica, o proponente apresentou uma análise de custo-minimização, porém o conjunto de evidências apresentado no dossiê não sustenta adequadamente a adoção deste tipo de análise, cuja premissa central é a equivalência de eficácia entre as alternativas comparadas.

O estudo de impacto orçamentário resultou em estimativa de economia de R$ 3,9 milhões para o setor em cinco anos (média anual de R$ 797 mil), tendo sido calculada uma população-alvo de 447 pacientes, em média, a cada ano.

Proposta técnica:

Recomendar a incorporação de acalabrutinibe em combinação com venetoclax para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC)/ linfoma linfocítico de pequenas célula (LLPC) que não receberam tratamento anterior, e sem del(17p) ou mutação em TP53

Considerações finais:

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Consulta pública	171	09/04/26	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/171
Reunião técnica	49	24/03/26	https://www.youtube.com/watch?v=k1WONp1mFlI
Reunião técnica	51	26/05/26	https://www.youtube.com/watch?v=Ot5e7REWLSA

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Recomendar a incorporação de acalabrutinibe em combinação com venetoclax para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC)/ linfoma linfocítico de pequenas célula (LLPC) que não receberam tratamento anterior, e sem del(17p) ou mutação em TP53

Proposta de DUT vinculada à RP:

64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER
SUBSTÂNCIA: AcalabrutinibeLOCALIZAÇÃO: LLC - Leucemia linfocítica crônica / LLPC - Linfoma linfocítico de pequenas célulasINDICAÇÃO: Em combinação com venetoclax, para o tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) sem deleção 17p ou mutação TP53.

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Favorável a PAR

Observações:

Motivação:
A evidência atualmente disponível sobre acalabrutinibe associado à venetoclax para pacientes adultos com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) ou Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLPC) sem deleção 17p ou mutação TP 53 e sem tratamento prévio (1a linha), é o estudo AMPLIFY, que compara a combinação à quimioimunoterapia. Não foram identificados estudos de comparação direta entre acalabrutinibe associado à venetoclax e os esquemas de terapia alvo em duração fixa definidos na pergunta de pesquisa (ibrutinibe + venetoclax ou obinutuzumabe + venetoclax).

A análise do estudo AMPLIFY demonstrou que há benefício da combinação nos desfechos de sobrevida global (redução de 67% no risco de morte), sobrevida livre de progressão (redução de 35% no risco de progressão da doença), sobrevida livre de eventos e taxa de resposta. A certeza da evidência para os desfechos foi considerada moderada, devido à limitação de evidência indireta, pois o comparador não corresponde ao definido na pergunta de pesquisa. Para doença residual mínima, houve superioridade do braço comparador, tendo a certeza da evidência classificada como baixa, por se tratar de desfecho substituto.

Quanto à segurança, observou-se menor incidência de neutropenia grave, frequência semelhante de eventos adversos graves e maior ocorrência de eventos cardiovasculares no braço da associação de acalabrutinibe com venetoclax na comparação com a quimioimunoterapia, com certeza moderada da evidência.

Em síntese, no que se a eficácia e segurança, ainda que o comparador não tenha sido o ideal, a combinação apresentou benefício clínico e toxicidade manejável.

Em relação à avaliação econômica, o proponente apresentou uma análise de custo-minimização, porém o conjunto de evidências apresentado no dossiê não sustenta adequadamente a adoção deste tipo de análise, cuja premissa central é a equivalência de eficácia entre as alternativas comparadas.

O estudo de impacto orçamentário resultou em estimativa de economia de R$ 3,9 milhões para o setor em cinco anos (média anual de R$ 797 mil), tendo sido calculada uma população-alvo de 447 pacientes, em média, a cada ano.

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Recomendar a incorporação de acalabrutinibe em combinação com venetoclax para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC)/ linfoma linfocítico de pequenas célula (LLPC) que não receberam tratamento anterior, e sem del(17p) ou mutação em TP53.

Proposta de DUT vinculada à RF:

64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER
SUBSTÂNCIA: Acalabrutinibe
LOCALIZAÇÃO: LLC - Leucemia linfocítica crônica / LLPC - Linfoma linfocítico de pequenas células
INDICAÇÃO: Em combinação com venetoclax, para o tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) sem deleção 17p ou mutação TP53.

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Acatar a PAR

Observações:

Motivação:
A evidência atualmente disponível sobre acalabrutinibe associado a venetoclax, para pacientes adultos com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) ou Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLPC), sem deleção 17p ou mutação TP 53 e sem tratamento prévio (1a linha), é o estudo AMPLIFY, que compara a combinação à quimioimunoterapia. Não foram identificados estudos de comparação direta entre acalabrutinibe associado a venetoclax e os esquemas de terapia alvo em duração fixa definidos na pergunta de pesquisa (ibrutinibe + venetoclax ou obinutuzumabe + venetoclax).
A análise do estudo AMPLIFY demonstrou que há benefício da combinação nos desfechos de sobrevida global (redução de 67% no risco de morte), sobrevida livre de progressão (redução de 35% no risco de progressão da doença), sobrevida livre de eventos e taxa de resposta. A certeza da evidência para os desfechos foi

considerada moderada, devido à limitação de evidência indireta, pois o comparador não corresponde ao definido na pergunta de pesquisa. Para doença residual mínima, houve superioridade do braço comparador, tendo a certeza da evidência sido classificada como baixa, por se tratar de desfecho substituto.
Quanto à segurança, observou-se menor incidência de neutropenia grave, frequência semelhante de eventos adversos graves e maior ocorrência de eventos cardiovasculares no braço da associação de acalabrutinibe com venetoclax na comparação com a quimioimunoterapia, com certeza moderada da evidência.
Em relação à avaliação econômica, o proponente apresentou uma análise de custo-minimização, porém, o conjunto de evidências apresentado no dossiê não sustenta adequadamente a adoção deste tipo de análise, cuja premissa central é a equivalência de eficácia entre as alternativas comparadas.
O estudo de impacto orçamentário resultou em estimativa de economia de R$ 3,9 milhões para o setor em cinco anos (média anual de R$ 797 mil), tendo sido calculada uma população-alvo de 447 pacientes (média anual) e adotada a difusão de 10% a 30% no período.
Em síntese, considerando que a combinação de acalabrutinibe com venetoclax apresenta benefício clínico e toxicidade manejável e que traz a perspectiva de economia para o setor, sugere-se a manutenção da recomendação favorável para sua incorporação ao Rol.

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 674, DE 10 DE JUNHO DE 2026	638ª REUNIÃO ORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA	08/06/26 00:00	3391.0.008417202654	35946037
NTRF nº 28/2026/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	638ª REUNIÃO ORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA	08/06/26 00:00	3391.0.008417202654	35882160
NTRP nº 15/2026/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	635ª REUNIÃO ORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA	06/04/26 00:00	3391.0.008417202654	35360349