NOTA TÉCNICA 11297

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 21ª

COMARCA: Belo Horizonte/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0011297

IDADE: 63 anos **SEXO:** Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID-10: C83.1

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento pelo plano de saúde dos medicamentos Acalabrutinibe, Rituximabe e Bendamustina.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento dos medicamentos Acalabrutinibe, Rituximabe e Bendamustina para paciente portador de linfoma de células do manto, atendido pelo plano de saúde.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

A manifestação deverá avaliar a eficácia e a segurança do protocolo oncológico prescrito, especialmente quanto à utilização de Bendamustina e Rituximabe no tratamento do Linfoma Não Hodgkin da Zona do Manto, considerando a cirrose hepática apresentada pelo Agravado, a existência de alternativas terapêuticas adequadas no Rol da ANS, a compatibilidade das apresentações e vias de administração indicadas, a utilização da Palonosetrona como medicamento de suporte e os riscos decorrentes de eventual interrupção ou postergação do tratamento.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente de 63 anos, em acompanhamento em serviço oncológico devido a linfoma de células do manto confirmado em agosto de 2026. Consta em relatório médico que o paciente apresenta linfocitose, esplenomegalia e PET TC Scan com linfonodomegalias difusas supra e infradiafragmáticas. Também é descrita “cirrose hepática”, porém, sem menção à classificação Child-Pugh da cirrose

neste caso. A equipe assistente prescreveu o uso de Acalabrutinib 100mg, 01 comprimido de 12/12h por tempo indeterminado com o objetivo de conseguir remissão da doença associado a 6 ciclos de Bendamustina e Rituximabe intravenosos como primeira linha de tratamento. A operadora do plano de saúde teria negado o fornecimento da medicação alegando a ausência de cobertura obrigatória dos medicamentos, diante das disposições contratuais, do Rol de Procedimentos da ANS e da Diretriz de Utilização nº 65.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (Inca), o sistema linfático faz parte do sistema imunológico, que ajuda o corpo a combater doenças. Como o tecido linfático é encontrado em todo o corpo, o linfoma pode começar em qualquer lugar. Especificamente sobre o linfoma de células do manto (LCM), trata-se de um subtipo raro, agressivo e incurável de linfoma não-Hodgkin (LNH) — cerca de 5% desses linfomas são de células do manto, com prognóstico reservado. Este tipo de linfoma é mais frequente em homens, com idade média de 68 anos. Quase todos os pacientes apresentam recidiva após a terapia de primeira linha, e o linfoma de células do manto recidivado ou refratário é incurável. A sinalização do receptor de células B (BCR) é fundamental para a sobrevivência e proliferação de células B malignas, e a tirosina quinase de Bruton (BTK), um membro integral da via do BCR, é um alvo clinicamente validado no linfoma de células do manto.

Dentre os inibidores covalentes de BTK, o primeiro aprovado foi o Ibrutinibe. Mais recentemente, os inibidores covalentes de BTK Acalabrutinibe e Zanubrutinibe demonstraram vantagens de segurança ou eficácia em relação ao Ibrutinibe no contexto de doença recidivada ou refratária.

O tratamento com o inibidor de BTK Ibrutinibe produziu uma alta taxa de resposta em pacientes com linfoma de células do manto recidivado ou refratário, mudando o paradigma de tratamento para essa população. No entanto, o Ibrutinibe tem sido associado a toxicidades notáveis de grau 3 ou superior, incluindo fibrilação atrial (6–9% dos pacientes), infecção (14–29%) e sangramento (até 6%). Como esses efeitos colaterais não são característicos da deficiência germinativa de BTK, a atividade fora do alvo do Ibrutinibe contra

outras cinases, incluindo a tirosina-proteína cinase Tec e a cinase de células T induzível por interleucina-2, foi postulada como estando envolvida nessas toxicidades específicas.

O Acalabrutinibe é um inibidor de BTK altamente seletivo e potente, desenvolvido para minimizar a atividade fora do alvo. Resultados de estudos *in vitro* demonstraram que o Acalabrutinibe apresenta inibição de BTK mais seletiva e maior potência *in vivo* do que o Ibrutinibe. Ele possui registro ativo na ANVISA desde 2018 sob o nome comercial Calquence ®. É indicado em bula para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior ou, em combinação com bendamustina e rituximabe (BR), é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que não receberam terapia anterior e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).[1]

O estudo ACE-LY-004, ensaio fase 2, multicêntrico, de braço único, avaliou Acalabrutinibe em monoterapia em 124 pacientes com LCM R/R. A taxa de resposta global foi de 81%, com 40% de resposta completa, e o perfil de segurança foi favorável, sem casos de fibrilação atrial e baixa incidência de eventos adversos grau ≥3. Este foi o estudo que fundamentou a aprovação pela ANVISA.[1,2]

Com seguimento estendido de 26 meses, a duração mediana da resposta foi de 26 meses, a sobrevida livre de progressão mediana de 20 meses, com 28% de negatividade de doença residual mínima (DRM) entre os pacientes avaliados, mesmo em subgrupos de alto risco (Ki-67 ≥50%). Este foi o estudo que fundamentou a aprovação pela agência americana FDA em 2017 para LCM após pelo menos uma linha prévia de tratamento. [3]

Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2026, envolvendo 70 estudos comparando inibidores de BTK em LCM R/R também identificou maior taxa de resposta completa com Acalabrutinibe em monoterapia (43,2%) frente a Zanubrutinibe e Ibrutinibe. [4]

O estudo clínico global ECHO (NCT02972840) é um ensaio de Fase III

randomizado que avaliou 598 pacientes com 65 anos ou mais com linfoma de células do manto (LCM) não tratado previamente que receberam Acalabrutinibe (100 mg duas vezes ao dia) ou placebo (até progressão da doença ou toxicidade inaceitável), além de seis ciclos de Bendamustina e Rituximabe. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 66,4 meses no braço Acalabrutinibe e 49,6 meses no braço placebo. O benefício foi observado em todos os subgrupos, incluindo aqueles com características de alto risco. As taxas de resposta global/resposta completa foram de 91,0%/66,6% e 88,0%/53,5% nos braços Acalabrutinibe e placebo, respectivamente. A sobrevida global (SG) não apresentou diferença significativa. [5]

No Brasil, ainda não existe um PCDT específico do Ministério da Saúde para regular formalmente a linha de cuidado do linfoma de células do manto e a CONITEC não incorporou o Acalabrutinibe (Calquence ®) ao SUS para nenhuma de suas indicações.

A agência britânica NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) publicou a recomendação tecnológica TA1184 aprovando a incorporação do Acalabrutinibe em combinação com Bendamustina e Rituximabe como opção de tratamento para adultos com Linfoma de Células do Manto que não receberam tratamento prévio e que não são elegíveis para o transplante autólogo de células-tronco. [6]

No Canadá, a CDA-AMC emitiu recomendação favorável de reembolso para o uso do Acalabrutinibe em combinação com Bendamustina e Rituximabe no tratamento de pacientes com LCM que não receberam tratamento prévio e são inelegíveis para o transplante autólogo. [7]

Uma consideração importante a ser feita no caso de um paciente cirrótico é que a elegibilidade para Bendamustina depende diretamente do grau de disfunção hepática (bilirrubina, Child-Pugh), não apenas do diagnóstico de cirrose em si. Se a função hepática estiver preservada (Child-Pugh A, bilirrubina normal), o esquema Acalabrutinibe em combinação com Bendamustina e Rituximabe (ABR) pode ser considerado, com monitorização

estreita de transaminases e bilirrubina. Se houver insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pugh B/C, bilirrubina elevada), a bendamustina deve ser evitada e o Acalabrutinibe isoladamente (sem bendamustina) também fica comprometido em pacientes com classificação Child-Pugh C. A cirrose avançada frequentemente cursa com trombocitopenia (hiperesplenismo) e coagulopatia, o que soma-se ao risco de sangramento já conhecido dos inibidores de BTK (incluindo Acalabrutinibe), exigindo avaliação cuidadosa de varizes esofágicas e contagem plaquetária antes do início da terapia.

Cabe ressaltar que, alternativamente à associação prescrita, os esquemas padronizados são baseados em quimioterapia citotóxica tradicional, que frequentemente incluem rituximabe e platinas (como o protocolo R-DHAP) ou regimes como R-CHOP e Hyper-CVAD.

Palonosetrona é um antiemético de segunda geração com eficácia superior aos agentes de primeira geração (ondansetrona, granisetrona, dolasetrona) no controle de náusea e vômito induzidos por quimioterapia. Possui registro ativo na ANVISA. Está indicado em bula para a prevenção de náuseas e vômitos agudos associados aos ciclos inicial e de repetição da quimioterapia emetogênica contra o câncer, incluindo a altamente emetogênica (como é o caso da Bendamustina, prescrita para este paciente).[8]

Uma metanálise em rede recente envolvendo 36 Ensaios Clínicos Randomizados e 11.131 pacientes em quimioterapia altamente emetogênica confirmou que palonosetrona é geralmente mais eficaz que antagonistas 5-HT3 de primeira geração, com superioridade estatisticamente significativa sobre ondansetrona e granisetrona (ambos associados a dexametasona) na fase tardia, particularmente no controle de vômito tardio.[9]

Apesar de o quadro clínico descrito não se configurar urgência conforme resolução do Conselho Federal de Medicina, o fato de o Linfoma de Células do Manto ser um subtipo de Linfoma Não-Hodgkin altamente

agressivo, com um tempo de duplicação tumoral rápido, o retardo no início do tratamento oncológico pode expor o paciente ao risco de progressão agressiva da doença e perda da chamada “janela de resposta”.

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se de paciente de 63 anos, portador de linfoma de células do manto ainda sem tratamento instituído anteriormente e que não é elegível para transplante autólogo de células-tronco;

Considerando que o Acalabrutinibe é registrado na ANVISA e indicado em bula para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior ou, em combinação com Bendamustina e Rituximabe (BR), no tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que não receberam terapia anterior e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas;

Considerando que o Acalabrutinibe não faz parte da lista de medicamentos incorporados pela CONITEC, nem consta no Rol da ANS para o tratamento do quadro clínico em questão;

Considerando que existem evidências científicas fortes o suficiente para sustentar que o uso do Acalabrutinibe em combinação com Bendamustina e Rituximabe aumentou a sobrevida livre de progressão da doença;

Considerando ainda que agências internacionais incorporaram o uso do medicamento prescrito para casos como o do presente auto em seus respectivos países,

Este NATJUS avalia a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

1) ANVISA. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/aprovado-novo-tratamento-para-tipo-agressivo-de-linfoma

2) Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, Damaj G, Doorduijn J, Lamy T, Morschhauser F, Panizo C, Shah B, Davies A, Eek R,

Dupuis J, Jacobsen E, Kater AP, Le Gouill S, Oberic L, Robak T, Covey T, Dua R, Hamdy A, Huang X, Izumi R, Patel P, Rothbaum W, Slatter JG, Jurczak W. **Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial**. Lancet. 2018 Feb 17;391(10121):659-667. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29241979; PMCID: PMC7864374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241979/

3) Danilov, A.V. and Persky, D.O. (2021), **Incorporating acalabrutinib, a selective next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, into clinical practice for the treatment of haematological malignancies**. Br. J. Haematol., 193: 15-25. https://doi.org/10.1111/bjh.17184.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17184

4) Xu F, Zou X, Yang Y, Zhou K, Huang W. **Comparative Efficacy of BTK Inhibitors in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis**. J Cell Mol Med. 2026 Sep;30(17):e71340. doi: 10.1111/jcmm.71340. PMID: 42687221; PMCID: PMC13538458.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42687221/

5) Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, Paludo J, Chu MP, Kryachok I, Fogliatto L, Cheah CY, Morawska M, Sancho JM, Li Y, Patti C, Forsyth C, Zhang J, Lesley R, Ramadan S, Rule S, Dreyling M; ECHO investigators; ECHO Investigators. **Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma**. J Clin Oncol. 2025 Jul 10;43(20):2276-2284. doi: 10.1200/JCO-25-00690. Epub 2025 May 1. PMID: 40311141; PMCID: PMC12225732.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40311141/

6) NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1184

7) CDA-AMC. https://www.cda-amc.ca/acalabrutinib

8) ANVISA. https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100410238

9) Xu H, Xing J, Yang S, Rong L, Liu L, Chen X. **Comparative efficacy of 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT3) receptor antagonists with or without dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy (HEC): a network meta-analysis.** PeerJ. 2026 Apr 2;14:e21047. doi: 10.7717/peerj.21047. PMID: 41943825; PMCID: PMC13050518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41943825/

VI – DATA:

10/11/2026 NATJUS – TJMG