

NOTA TÉCNICA Nº 1320/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000176-92.2025.4.03.6111
- 1.3. Data da Solicitação: 28/02/2025
- 1.4. Data da Resposta: 20/03/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/03/1978 – 46 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Marília/SP
- 2.4. Histórico da doença: Leucemia Linfoblástica Aguda – CID C910

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**
- (b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**

O paciente foi refratário aos tratamentos disponíveis no SUS.

- (c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;**

vide item 5.1.

- (d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**

A definição de imprescindibilidade é subjetiva. É possível dizer que tratamento solicitado é uma opção baixo sustento na literatura médica.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
BLINATUMUMABE 38,5mg	BLINATUMOMABE	1024400110019	Sim	NA	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
BLINATUMUMABE	BLINCYTO	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML	R\$ 9.118,23	28 mcg, d1 a d28 cada 42 dias	R\$ 2.224.848,12
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 2.224.848,12		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 03/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 33, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023 Aprova o Protocolo de Uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Blinatumomabe é um anticorpo bispecífico ativador das células T que se liga especificamente ao CD19 expresso na superfície das células de origem da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Ele ativa as células T endógenas conectando o CD3 no complexo do receptor de células T (TCR) com o CD19 nas células B benignas e malignas. A atividade antitumoral da imunoterapia com blinatumomabe não é dependente das células T contendo um TCR específico ou de antígenos peptídicos apresentados pelas células cancerosas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) das células-alvo. Blinatumomabe medeia a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação quanto as que estão em repouso. Blinatumomabe é associado com regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias, e proliferação de células T, e resulta na eliminação de células CD19+.

Sua eficácia na LLA em crianças já foi relatada em diversos artigos científicos e um estudo de fase 3 em adultos com LLA-B recaída ou refratária, blinatumomab foi superior à quimioterapia em relação à sobrevida global (OS), livre de eventos sobrevivência (EFS), e taxa de remissão completa (CR). O blinatumomab também é eficaz na erradicação da doença residual mensurável (MRD; também referida como doença residual mínima) em adultos com LLA pré-B recidivada. Na Leucemia Linfoblástica Aguda em Pacientes Pediátricos, no Estudo 7, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único em 93 pacientes com LLA de precursores de linhagem de células B recidivada ou refratária (segunda ou posterior recidiva da medula óssea, qualquer recidiva de medula após TCTH alogênico ou refratária a outros tratamentos, com > 25% de blastos na medula óssea). BLINCYTO foi administrado na forma de infusão intravenosa contínua em doses de 5 a 30 mcg/m² /dia. A dose recomendada para este estudo foi determinada como sendo de 5 mcg/m² /dia nos Dias 1 a 7 e 15 mcg/m² /dia nos Dias 8 a 28 para o ciclo 1, e 15 mcg/m² /dia nos Dias 1 a 28 para os ciclos subsequentes. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. Os pacientes que responderam a BLINCYTO, mas posteriormente recidivaram tiveram a opção de serem tratados novamente com BLINCYTO. A população tratada incluiu 70 pacientes que receberam pelo menos 1 infusão de BLINCYTO na dose recomendada; a mediana do número de ciclos de tratamento foi 1 (variação: 1 a 5). Entre os pacientes tratados, a mediana da idade foi de 8 anos (variação: 7 meses a 17 anos), 40 dos 70 (57,1%) foram submetidos a TCTH alogênico antes de receber BLINCYTO, e 39 dos 70 (55,7%) apresentaram doença refratária. A maioria dos pacientes apresentou uma carga tumoral elevada (≥ 50% de blastos leucêmicos na medula óssea) na visita basal com uma mediana

de 75,5% de blastos na medula óssea. O desfecho primário foi a taxa de medula óssea M1 ($\leq 5\%$ de blastos na medula óssea) sem a evidência de blastos circulantes ou doença extramedular nos primeiros 2 ciclos de tratamento com BLINCYTO. Vinte e sete dos 70 pacientes (38,6%) atingiram o desfecho primário. Treze dos 27 pacientes (48,1%) que atingiram o desfecho primário receberam TCTH alogênico. Vinte e três dos 70 (32,9%) pacientes atingiram RC/RCh nos primeiros 2 ciclos de tratamento, com 17 dos 23 (73,9%) ocorrendo no ciclo 1 de tratamento. Quatro pacientes atingiram medula óssea M1, mas não atenderam aos critérios de recuperação sanguínea periférica para RC ou RCh, 2 pacientes (2,9%) atingiram medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto e 4 (5,7%) atingiram remissão parcial. Onze dos 23 pacientes (47,8%) que atingiram RC/RCh* receberam um TCTH alogênico. O RC/RCh para pacientes menores de 2 anos de idade foi de 50% (5/10), para pacientes de 2 a 6 anos foi de 35,0% (7/20) e para pacientes com 7 a 17 anos foi de 27,5% (11/40).

Em um estudo onde os pacientes relatados foram tratados entre agosto de 2008 e dezembro de 2011, e foram registrados com as autoridades locais do Hospital Infantil da Universidade de Tuebingen, na Alemanha a abordagem de tratamento com blinatumomab na coorte de 09 pacientes em uso compassivo, demonstrou que o blinatumomab é um tratamento inovador e eficaz para pacientes pediátricos que sofrem de LLA de precursores da linhagem B em recaída. A experiência deste tratamento para uso compassivo está de acordo com os dados convincentes adquiridos em pacientes adultos. Seis dos 9 pacientes obtiveram remissão completa após o tratamento com blinatumomab, independentemente da carga de leucemia antes do início da terapia. Houve boa resposta primária com a indução de remissão completa da DRM pelo blinatumomab. É notável que em 2 pacientes com não resposta primária, o tratamento quimioterápico adicional após os cursos iniciais de blinatumomab resultou em uma resposta secundária.

Em um artigo de revisão demonstrou que Blinatumomab promoveu taxas de resposta encorajadoras em pacientes com DRM positivo em LLA recidivada/refratária adultos cromossomo Filadélfia positivo e negativo, assim como em crianças. O blinatumomab tem um perfil de segurança favorável, embora possam ocorrer eventos reversíveis do SNC e síndrome de liberação de citocinas. Ensaios em curso na ALL incorporam blinatumomab na terapia de primeira linha das Leucemias de células precursoras B em combinação com quimioterapia, terapias alvo e outras imunoterapias com o objetivo de aumentar a profundidade da remissão e diminuir a probabilidade de recaída.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: vide acima

5.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: Considerando se tratar de doença grave e ameaçadora de vida em atividade, a solicitação da medicação está baseada em literatura médica internacional atualizada. Não há no SUS no momento outra possibilidade terapêutica disponível para o caso.

Ressalta-se 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?

(X) SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Pediatric Posttransplant Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Shows Durable Remission By Therapy With The T-Cell Engaging Bispecific antibody Blinatumomab. Patrick Schlegel, Peter Lang, Gerhard Zugmaier, Martin Ebinger, Hermann Kreyenberg, Kai-Erik Witte, Judith Feucht, Matthias Pfeiffer, Heiko- Manuel Teltschik, Christina Kyzirakos, Tobias Feuchtinger, Rupert Handgretinger. Haematologica July 2014 99: 1212-1219; Doi:10.3324/haematol.2013.100073

2. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

3. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

4. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation . three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. Handgretinger R, Zugmaier G, Henze G, Kreyenberg H, Lang P, von Stackelberg A. Leukemia 2011 Jan; 25(1): 181-4. doi: 10.1038/leu.2010.239. Epub 2010 Oct 14.

5. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (PCDTs) do Ministério da Saúde: Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo em Adultos - Portaria SAS/MS nº 312 - 27/03/2013.

6. Center for Drug Evaluation and Research Application Number: 125557orig1s000 clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s).

7. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia Hagop Kantarjian, M.D., Anthony Stein, M.D., Nicola Gökbüget, M.D., Adele Kielding, M.B., B.S., Ph.D., Andre C. Schuh, M.D., Josep-Maria Ribera, M.D., Ph.D., Andrew Wei, M.B., B.S., Ph.D., Hervé Dombret, M.D., Robin Foà, M.D., Renato Bassan, M.D., Önder Arslan, M.D., Miguel A. Sanz, M.D., Ph.D., N Engl J Med 2017; 376:836-847 DOI: 10.1056/NEJMoa1609783.

5.6. 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.

PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo 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