

## **NOTA TÉCNICA Nº 8456/2025 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000381-91.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 20/10/2025
- 1.4. Data da Resposta: 11/11/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 20/10/1975 – 50 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Leucemia Linfoblástica Aguda – CID C91.0

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



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
INOTUZUMABE OZOGAMICINA 1mg	INOTUZUMABE OZOGAMICINA	1211004470013	NÃO*	Dependente de protocolo do CACON e UNACON *	NÃO

\*Os medicamentos oncológicos pertencem a Assistência Oncológica, dessa forma não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são os responsáveis pela escolha de medicamentos e protocolos a serem ofertados à população.

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose (1)	Custo Anual*
INOTUZUMABE OZOGAMICINA 1mg	BESPONSA	PFIZER BRASIL LTDA	1 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB	R\$ 50.754,22	19 frascos	R\$ 964.330,18
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 964.330,18		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE SUPLEMENTAR		

\* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

(1) - **Inotuzumabe Ozogamicina 1mg** - Aplicar 1,1mg IV no D1; 0,69mg no D8 e D15 do ciclo 1. A partir do ciclo 2, aplicar 0,69mg nos D1, D8 e D15. Utilizar por até 6 ciclos (ciclos de 21 a 28 dias).

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

4.3. Recomendações da CONITEC: ( ) RECOMENDADO ( ) NÃO RECOMENDADO ( X ) NÃO AVALIADO

## **5. Discussão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A **leucemia linfoblástica aguda (LLA)** é uma neoplasia maligna dos linfoblastos B ou T caracterizada pela proliferação descontrolada de linfócitos imaturos anormais e seus progenitores, o que leva à substituição de elementos da medula óssea e outros órgãos linfoides, resultando em um padrão característico da doença. A LLA é responsável por aproximadamente 2% das neoplasias linfóides nos Estados Unidos e ocorre com um pouco mais de frequência em homens do que em mulheres e três vezes mais frequentemente em caucasianos do que em afro-americanos. Os pacientes geralmente apresentam sintomas relacionados à anemia, trombocitopenia e neutropenia devido à substituição da medula óssea pelo tumor. Os sintomas podem incluir fadiga, hematomas e/ou sangramento fáceis ou espontâneos e infecções. Além disso, sintomas B, como febre, sudorese noturna e perda de peso não intencional, estão frequentemente presentes, mas podem ser leves, e hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia podem ser observadas em até metade dos adultos na apresentação. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é comum e pode ser acompanhado por neuropatias cranianas ou sintomas, predominantemente meníngeos, relacionados ao aumento da pressão intracraniana.

O **inotuzumabe ozogamicina** é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado ao antígeno CD22, expresso em > 90 % das leucemias de linhagem B. O fármaco é conjugado à caliqueamicina, agente citotóxico potente que, uma vez internalizado pela célula leucêmica, causa quebras duplas de DNA e apoptose.

A principal evidência científica que embasa sua utilização é o estudo INO-VATE ALL (Kantarjian et al., N Engl J Med, 2016), um ensaio clínico randomizado de fase III, que comparou inotuzumabe ozogamicina versus quimioterapia padrão de resgate em pacientes adultos com LLA-B recidivada ou refratária, previamente tratados com pelo menos uma linha completa de indução.

Resultados:

Taxa de resposta completa (CR + CRi): 80,7 % com inotuzumabe vs 29,4 % no grupo de quimioterapia convencional.

Remissões com DRM negativa em 78 % dos respondedores vs 28 % no controle.

Sobrevida livre de progressão mediana: 5 meses vs 1,8 mês.

Sobrevida global mediana: 7,7 meses vs 6,2 meses (HR 0,77; p = 0,02).

Taxa de transplante subsequente: 41 % vs 11 %.

O estudo demonstrou que o inotuzumabe é particularmente eficaz como ponte para transplante alogênico, aumentando as taxas de remissão e de negatificação da DRM, o que se traduz em maior chance de cura a longo prazo.

Entretanto, o medicamento não é isento de toxicidade relevante. Os principais efeitos adversos incluem hepatotoxicidade grave (especialmente doença veno-oclusiva hepática – VOD/SOS), citopenias prolongadas e infecções severas. O risco de VOD aumenta significativamente em pacientes submetidos a transplante após o uso do fármaco, sendo necessária criteriosa avaliação prévia e monitoramento rigoroso.

Outros estudos de fase II e dados de vida real confirmam eficácia semelhante em pacientes com LLA-B recidivada após múltiplas linhas (taxas de CR 70 – 80 %, DRM-negatividade 40 – 60 %), mas não há evidência robusta para uso em primeira linha ou em pacientes sem falha terapêutica confirmada.

As diretrizes internacionais (NCCN 2025, ESMO 2024, ASCO 2023) são unâimes: **o inotuzumabe ozogamicina é indicado exclusivamente para pacientes adultos com LLA-B recidivada ou refratária, após uma ou mais linhas de quimioterapia, e deve ser preferencialmente utilizado como terapia de ponte para transplante alogênico.** Não há recomendação para uso em manutenção ou em pacientes com resposta parcial inicial sem documentação de refratariedade.

No contexto brasileiro, o protocolo BRALLA (adotado pelo SUS) prevê indução I, indução II, consolidação, reindução e manutenção (POMP). Apenas após a comprovação de falha completa a este conjunto terapêutico é que se configura refratariedade e, portanto, indicação de terapia de resgate. No caso analisado, a paciente realizou apenas uma linha completa de tratamento (BRALLA I + II) e não há documentação de recaída morfológica ou molecular, razão pela qual o uso de inotuzumabe não encontra respaldo clínico neste momento.

**Em resumo, o inotuzumabe ozogamicina é uma tecnologia de alta eficácia comprovada para pacientes com LLA-B recidivada/refratária, mas não há evidências de benefício ou segurança em uso precoce sem falha terapêutica confirmada.**

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Indução de remissão completa e negativação da DRM em LLA-B refratária/recidivada.

Possibilidade de viabilizar transplante alogênico curativo.

Melhora de sobrevida livre de progressão em relação à quimioterapia convencional.

## 6. Conclusão

### 6.1. Parecer

( ) Favorável

**( X ) Desfavorável**

### 6.2. Conclusão Justificada



Com base nas evidências científicas disponíveis e nas diretrizes internacionais, o inotuzumabe ozogamicina é indicado apenas para pacientes com LLA-B recidivada ou refratária após uma ou mais linhas completas de tratamento.

A paciente analisada realizou apenas uma linha terapêutica (BRALLA I + II), encontra-se em fase de manutenção (POMP) e não há comprovação de refratariedade ou recidiva documentada.

Há divergência entre o relatório do ICESP e o histórico descrito no formulário SUS, sendo imprescindível:

Laudos de mielograma/biopsia de medula atuais;

Avaliação da DRM (citometria de fluxo ou PCR);

Relatório médico atualizado confirmando ou não falha terapêutica.

Somente após a confirmação laboratorial de refratariedade ou recidiva poderá ser reavaliada a indicação de terapia de resgate com inotuzumabe.

Portanto este NATJUS manifesta-se **DESFAVORÁVEL** à demanda.

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

## **7. Referências bibliográficas**

1. Kantarjian HM et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375:740-753. doi:10.1056/NEJMoa1509277.
2. Kebriaei P et al. Long-term follow-up of INO-VATE: survival and safety outcomes. Leukemia. 2020;34:2729-2738. doi:10.1038/s41375-020-0860-1
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2025.
4. ESMO Guidelines Committee. Adult acute lymphoblastic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2024;35(4):431-445.
5. ASCO. Management of relapsed/refractory adult ALL. J Clin Oncol. 2023;41(18\_suppl):LBA-3104.
6. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. [Updated 2023 Aug 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>

## **8. 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://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.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 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.

**A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.**