

NOTA TÉCNICA Nº 4120/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5016218-56.2024.4.03.0000
1.3. Data da Solicitação: 04/07/2024
1.4. Data da Resposta: 15/07/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/04/2011 - 13 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: Campinas/SP – Curitiba/PR
2.4. Histórico da doença: Leucemia Linfóide Aguda de Células B (LLA-B- CID10 C91.0)

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

Solicito ao senhor perito que esclareça se:

(1) a documentação médica existente justifica a concessão em grau de urgência?

Sim.

(2) a documentação médica prova a necessidade do fármaco em específico e, mais, da sua superioridade em relação aos tratamentos disponíveis no SUS para o caso concreto?

Paciente teve recidiva com as opções disponíveis no SUS.

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
KYMRIAH
4.2. Princípio Ativo:
4.3. Registro na ANVISA: Tisagenlecleucel: 100681180
4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não.
4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Paciente já esgotou todas as opções disponíveis no SUS e no Rol da ANS.
4.6. Recomendações da CONITEC: Não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Células CAR-T (receptor T de antígeno quimérico) são uma forma de imunoterapia autóloga geneticamente modificada que pode ser direcionada ao precursor de células Leucemia Linfóide Aguda de Linhagem B (LLA B). Esse tratamento personalizado usa os linfócitos T do próprio indivíduo, que são transduzidos com um gene que codifica um receptor de antígeno

quimérico para direcionar as células T do paciente contra as células leucêmicas. As células T são geneticamente modificadas *ex vivo*, expandidas em uma instalação de produção e depois infundidas de volta no paciente como terapia.

Tisagenlecleucel é uma imunoterapia de células T autólogas geneticamente modificadas dirigida por CD19 que é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de pacientes ≤ 25 anos de idade com precursor de células LLA B que é refratário ou em segunda ou posterior recaída. Está disponível apenas nos EUA por meio de uma estratégia de avaliação e mitigação de risco (REMS) e o rótulo da FDA traz um aviso em caixa para eventos neurológicos e para síndrome de liberação de citocinas (SRC), que é uma resposta sistêmica grave (por exemplo, febre alta, gripe semelhantes, hipotensão, alterações do estado mental) à ativação e proliferação de células CAR-T. As instalações que dispensam tisagenlecleucel requerem certificação especial, a equipe deve ser treinada para reconhecer e gerenciar seus eventos adversos e tocilizumabe (um anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor de interleucina-6 [IL-6R]) deve estar disponível para administração imediata.

O brexucabtagene é uma terapia com células CAR-T dirigida por CD19 que é aprovada pela FDA para o tratamento de LLA B recidivante ou refratária em adultos. Brexucabtagene está disponível nos EUA através de um programa REMS e o rótulo da FDA inclui um aviso em caixa sobre SRC e toxicidades neurológicas.

A segurança e a eficácia das células CAR-T contra o precursor B ALL foram demonstradas nos seguintes estudos:

Um único estudo de instituição relatou resultados com células T CAR 19-28z (direcionadas contra CD19) em 53 adultos fortemente pré-tratados (idade média de 44 anos; intervalo de 23 a 74 anos) com LLA de células B recidivante ou refratária. Os resultados incluíram CR em 83% e, com acompanhamento médio de 29 meses, EFS e OS medianos foram de seis e 13 meses, respectivamente. Pacientes com baixa carga de doença (< 5 por cento de blastos de medula óssea) antes do tratamento tiveram resultados mais favoráveis (mediana de EFS 11 meses, mediana de OS > 20 meses) do que aqueles com maior carga de doença ou doença extramedular (mediana de OS 12 meses).

A toxicidade incluiu SRC de qualquer grau em 85% dos pacientes e foi grave (grau ≥ 3) em 26%; um paciente morreu com SRC grave e falência de múltiplos órgãos. Toxicidade neurológica grave (grau ≥ 3) ocorreu em 42% dos pacientes. Aqueles pacientes com maior carga de doença tiveram maior incidência de SRC e eventos neurotóxicos.

Um estudo multicêntrico de tisagenlecleucel em 63 pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA precursora de células B recidivante ou refratária relatou uma taxa de remissão geral de 83 por cento, todos os pacientes que responderam foram negativos para MRD por citometria de fluxo; 63 por cento atingiram CR e 19 por cento atingiram CR com

recuperação hematológica incompleta (CRi). Com acompanhamento médio de cinco meses a partir da resposta, a duração mediana de RC/CRi não foi atingida.

Outro estudo avaliou células CAR-T direcionadas a CD19 (geradas com o vetor lentiviral CTL019) em 30 crianças e adultos com LLA recidivante ou refratária, incluindo pacientes com doença refratária primária (10 por cento) e aqueles que tiveram recaída após transplante alogênico (60 por cento). CR foi atingido em 90 por cento, com um EFS estimado de seis meses de 67 por cento e sobrevida global de 78 por cento.

Brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) foi associado com 56 por cento CR (mais 15 por cento CR com recuperação hematológica incompleta) em um estudo de fase 2 de 71 adultos (idade média de 40 anos) com células B recidivantes ou refratárias ALL. Com acompanhamento médio > 16 meses, a SG mediana foi > 18 meses. SRC de grau ≥ 3 ocorreu em 24% e síndrome neurológica de grau ≥ 3 em 25%; outro grau ≥ 3 AES incluiu anemia na metade e febre em um terço. Houve duas mortes relacionadas ao tratamento: hérnia cerebral e sepse. Um estudo de fase 1 relatou taxas mais altas de CRS e ICANs com doses maiores.

A síndrome de liberação de citocinas é observada em quase todos os pacientes tratados e pode ser fatal, mas geralmente responde ao tratamento com tocilizumabe. As toxicidades neurológicas também podem ser graves ou potencialmente fatais. Outros eventos adversos incluem reações de hipersensibilidade, infecções graves, citopenias prolongadas, hipogamaglobulinemia prolongada e segunda malignidade.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Vide item anterior.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Paciente com diagnóstico de LLA B, refratário a múltiplas linhas de tratamento, com indicação de células CAR-T, A terapia de células T modificadas por receptor de antígeno quimérico contra CD19 (CTL019) foi eficaz no tratamento de LLA recidivante e refratária. O CTL019 foi associado a uma alta taxa de remissão, mesmo entre os pacientes nos quais o transplante de células-tronco falhou, e foram observadas remissões duradouras de até 24 meses. No entanto, a tecnologia apresenta alto impacto orçamentário e, portanto, o uso pode gerar prejuízo indireto à população assistida pelo SUS, não tendo ainda sido avaliada pela CONITEC.

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

Réu: SUS

5.5. Referências bibliográficas:

1. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf> (Acessado em 31 de agosto de 2017).
2. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al. Morte em série de células tumorais por células T citotóxicas redirecionadas com um construto de anticorpo de cadeia única biespecífico CD19-/CD3. *Int J Câncer* 2005; 115:98.
3. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Fatores associados à EFS durável em pacientes adultos com LLA de células B que alcançaram CR negativo para MRD após terapia com células T CAR CD19. *Sangue* 2019; 133:1652.
4. <https://www.fda.gov/media/140409/download> (Acessado em 29 de outubro de 2021).
5. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Células T receptoras de antígenos quiméricos para remissões sustentadas em leucemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507.
6. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 para leucemia linfoblástica aguda de células B adultas recidivante ou refratária: resultados da fase 2 do estudo ZUMA-3 de braço único, aberto e multicêntrico. *Lancet* 2021; 398:491.
7. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, et al. Terapia de células T CAR anti-CD19 KTE-X19 em leucemia linfoblástica aguda recidivante/refratária em adultos: resultados da fase 1 de ZUMA-3. *Sangue* 2021; 138:11.

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.

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.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP