

MINISTÉRIO DA SAÚDE

BLINATUMOMABE PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA RECIDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO

PORTARIA CONJUNTA SAES/ SECTICS/MS
Nº 33, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023



INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna comum na infância, classificada em 20 subtipos.

- Incidência → 10.810 casos/ano no Brasil.
- A LLA é responsável por 25% dos cânceres infantis e representa cerca de 75%-80% das leucemias agudas em crianças.
- A leucemia linfoblástica aguda B derivada (LLA-B) é o tipo mais comum de LLA (85%), caracterizada pela proliferação clonal anômala de células precursoras linfoïdes B.

Fatores prognósticos:

- Alterações e translocações cromossómicas → a presença do cromossomo Philadelfia está associada a altas taxas de falha do tratamento convencional e recaídas.
- Fatores genéticos → vários fatores genéticos, mas proeminente mente a síndrome de Down, estão associados a risco aumentado de LLA.
- Outros fatores → idade, número total de leucócitos no sangue periférico, resposta à quimioterapia e tempo de resposta.

Classificação em estágios de risco (ver também Quadro I):

- **Baixo risco** → idade <10 anos, contagem de células brancas menor do que 50.000/ μ L, presença de alterações citogenéticas favoráveis, como trissomia dos cromossomos 4 e 10 ou presença de ETV6-RUNX1 ou hiperploidia, e resposta rápida ao tratamento.
- **Alto risco** → falha ao tratamento inicial, presença de rearranjo MLL, hipodiploidia extrema (menos de 44 cromossomos), cromossomo Philadelfia positivo (com rearranjo BCR-ABL-1), amplificação intracromossómica do cromossomo 21 e idade >13 anos.
- Menores de 1 ano são um subgrupo especial de pacientes com piores desfechos.
- Remissão completa após o tratamento → presença de <5% de blastos na medula óssea e sinal de recuperação hematopoietica.
- Doença residual mínima (DRM) → detecção de pequena quantidade de blastos disfuncionais na medula óssea mesmo após remissão clínica. A DRM pode ser detectada por citometria de fluxo e reação em cadeia da polimerase (PCR). **A quantificação da DRM é utilizada para a estratificação dos tratamentos pós-remissão utilizados em crianças. DRM negativa pode estar associada a melhora de sobrevida.**

Quadro I - Classificação de risco de recidiva

Parâmetros	Local de recidiva		Tempo de recidiva		
	Medula óssea	Extramedular	Muito precoce (<18 meses do diagnóstico primário)	Precoce (18 meses do diagnóstico primário e <6 meses após completar terapia primária)	Tardio (<6 meses após completar terapia primária)
Medula óssea isolada (MOI)	≥25% blastos	-	alto risco	alto risco	risco padrão
Extramedular isolada (EMI)	-	✓	alto risco	risco padrão	risco padrão
EMI e MOI combinados	✓ ≥5% <25% blastos	✓	alto risco	risco padrão	risco padrão

Crianças que apresentam recidiva ao tratamento inicial são candidatas ao transplante de células hematopoieticas após atingirem uma segunda remissão completa.

Para pacientes em primeira recidiva, além da quimioterapia, há diferentes opções de tratamento com imunoterápicos, entre eles, o blinatumomabe.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da LLA-B derivada, com cromossomo Philadélfia negativo, em primeira recidiva de alto risco, em crianças e adolescentes.

CID 10

C91.0 Leucemia linfoblástica aguda

C83.5 Linfoma linfoblástico

Nota: A LLA e o linfoma linfoblástico (LLB) são entidades nosológicas equivalentes, diferenciando-se somente pelo local primário da doença e sua forma de apresentação.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que preencherem os seguintes critérios:

- Idade até 18 anos de idade (19 anos incompletos);
- Diagnóstico inicial e de primeira recidiva por imunofenotipagem com confirmação da presença de linhagem linfoide e exclusão da linhagem mieloide. A origem da linhagem linfoide deve ser diferenciada entre as linhagens B (B derivada, CD19+);
- Primeira recidiva do tratamento para LLA-B classificada como medular de alto risco (Quadros II e III), após tratamento de primeira linha com quimioterapia de indução, seguida por dois ciclos de quimioterapia de consolidação;
- Cromossomo Philadelfia negativo.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que preencherem os critérios a seguir:

- Pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação conhecida ao fármaco ou aos componentes da fórmula (mono-hidrato de ácido cítrico, di-hidrato de trealose, clorídato de lisina, polissorbato 80 e hidróxido de sódio) do medicamento preconizado neste Protocolo.

Nota: O tratamento de crianças e adolescentes diagnosticados com LLA cromossomo Philadelfia positivo deve ser realizado conforme as respectivas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.

DIAGNÓSTICO

- Imunofenotipagem das células blásticas do sangue periférico, medula óssea ou líquor (o perfil antigenético típico é CD10+, CD19+ e TdT+, com expressão mais frequente dos marcadores mieloides CD13 e CD33).
- Biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular "seco" e em caso de quantidade de blastos insuficientes no sangue periférico para a realização da imunofenotipagem.
- Identificação do cromossomo Philadelfia no sangue periférico ou na medula óssea por exame de citogenética convencional ou FISH.

TRATAMENTO

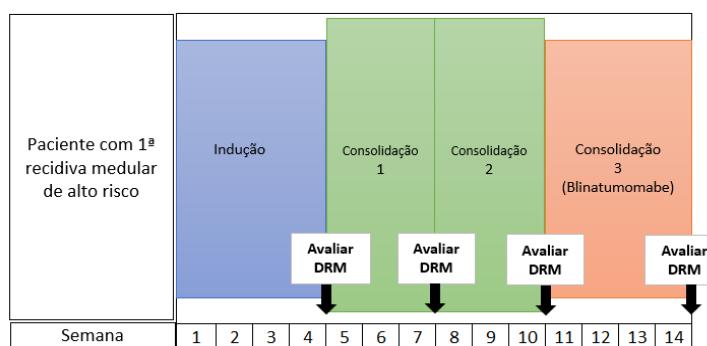
QUIMIOTERAPIA

O tratamento é definido pelo protocolo terapêutico adotado em cada hospital. Os esquemas terapêuticos e de resgate para pacientes com primeira recidiva medular de alto risco envolvem esquemas quimioterápicos que antecedem o tratamento com blinatumomabe. Para esses pacientes, deve ser administrada quimioterapia de indução e dois ciclos de consolidação. O **blinatumomabe** é utilizado no 3º ciclo de consolidação.

Avaliar DRM para acompanhar a resposta em cada ciclo e para a evolução para as etapas seguintes do tratamento.

- 4ª semana - no final do ciclo de indução (considerando como nível mínimo de DRM <10-3 blastos na medula);
- 7ª e 10ª semanas - no final dos 1º e 2º ciclos de consolidação (DRM <10-3 blastos na medula);
- 14ª semana - no final do 3º ciclo de consolidação com blinatumomabe (DRM<10-4 células blásticas) (Figura I).

Figura I - Esquema de tratamento para LLA-B derivada, primeira recidiva medular de alto risco.



Legenda: DRM: Doença residual mínima.

TRATAMENTO COM BLINATUMOMABE

O blinatumomabe é uma molécula ativadora de células T com dois sítios específicos (BiTE®) que promove a ligação simultânea ao CD3 expresso na superfície das células T e ao CD19 expresso na superfície das células B. A imunoterapia com blinatumomabe tem uma atividade antitumoral policlonal, independente de TCR específico ou HLA das células-alvo. Ele promove a formação de sinapses citolíticas entre células T e tumorais, liberando enzimas que destroem células cancerosas, tanto em repouso quanto em proliferação. Além disso, o blinatumomabe induz a produção de citocinas inflamatórias, proteínas citolíticas e a proliferação de células T, resultando na eliminação de células CD19+.

Medicamento

Blinatumomabe: pó liofilizado para solução injetável contendo 38,5 mcg e 10 mL de solução estabilizante intravenosa que deve ser usada apenas para garantir a estabilidade na bolsa de infusão e não para reconstituição.

Esquemas de administração

O protocolo recomenda o uso de blinatumomabe como terceiro ciclo de consolidação após um ciclo de indução e dois de quimioterapia. A dosagem pode variar de acordo com o paciente: aqueles com 45 kg ou mais recebem dose fixa, enquanto os com menos de 45 kg têm a dose ajustada pela área de superfície corporal (ASC). O medicamento é administrado por infusão intravenosa contínua, com fluxo constante, utilizando uma bomba de infusão.

Quadro II - Dose preconizada de blinatumomabe para tratamento de LLA-B derivada em 1ª recidiva medular de alto risco.

CICLO	DIA	PACIENTE COM PESO MENOR QUE 45 kg	PACIENTE COM PESO MAIOR OU IGUAL A 45 kg
3º ciclo de consolidação	01 - 28	15 mcg/m ² /dia (não exceder 28 mcg/dia)	28 mcg/dia
EMI e MOI combinados	29 - 42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	

A administração do blinatumomabe deve ocorrer preferencialmente em ambiente hospitalar nos primeiros dias. A infusão, realizada por bomba programável e com alarme, deve manter fluxo constante. O medicamento é administrado por cateter exclusivo, com tempo de infusão definido. Após a infusão, qualquer solução não utilizada deve ser descartada. O Quadro III apresenta as taxas de infusão que devem ser programadas de acordo com o tempo de infusão.

Quadro III - Taxas de infusão a serem programadas de acordo com o tempo de infusão

TEMPO DE INFUSÃO	TAXA DE INFUSÃO
10 mL/hora	24 horas
5 mL/hora	48 horas
3,3 mL/hora	72 horas
2,5 mL/hora	96 horas

O registro do blinatumomabe recomenda a hospitalização do paciente por pelo menos 9 dias durante o primeiro ciclo de tratamento (3º ciclo de consolidação) e acompanhamento contínuo por um profissional de saúde. A continuidade da internação deve ser avaliada pela equipe médica responsável.

A quimioterapia intratecal profilática é recomendada antes e durante a terapia com blinatumomabe para prevenir a recidiva de LLA no SNC. Além disso, deve-se administrar dexametasona (via oral ou intravenosa): 10 mg/m² (máximo de 20 mg) 6 a 12 horas antes do início do blinatumomabe, e 5 mg/m² até 30 minutos antes do início do blinatumomabe.

Preparo do medicamento

O preparo do blinatumomabe deve seguir boas práticas de assepsia, pois o medicamento não contém antimicrobianos.

Ver item 7.2.3 Preparo de Medicamentos no documento completo Protocolo de Uso Blinatumomabe PT nº 33, de 20 de dezembro de 2025 (PU Blinatumomabe)

Armazenamento e estabilidade

Quadro IV - Condições de armazenamento e estabilidade

SOLUÇÃO	TEMPERATURA	ESTABILIDADE ¹
Conteúdo do frasco lacrado	Entre 2°C e 8°C	60 meses
Conteúdo do frasco reconstituído	Entre 2°C e 8°C	24 horas
	30°C	04 horas
Conteúdo da bolsa IV (considerar o tempo de infusão)	Entre 2°C e 8°C	10 dias
	30°C	96 horas

Nota: Independentemente da temperatura de armazenamento, sempre proteger da luz os frascos e bolsas. Legenda: ¹ Após data de fabricação.

Eventos adversos

A equipe assistente deve estar ciente dos eventos adversos, principalmente os de maior gravidade como infecções (24,8%), eventos neurológicos (13,8%), neutropenia/ neutropenia febril (10,1%), síndrome de liberação de citocinas (3,3%) e síndrome de lise tumoral (0,7%).

Critérios de interrupção

A interrupção do tratamento com blinatumomabe deve ser avaliada pela equipe médica e conforme o protocolo do hospital. Os principais motivos para interrupção temporária ou suspensão incluem eventos adversos neurológicos, síndrome de liberação de citocinas, reações à infusão, síndrome de lise tumoral e pancreatite.

Ver Apêndice 1 que fornece diretrizes para o monitoramento e tratamento desses eventos adversos. PPU Blinatumomabe

Benefícios Esperados

Aumento da Sobrevida Global;
Aumento da Sobrevida Livre de Doença;
Diminuição da Doença Residual Mínima.

Monitoramento da Doença Residual Mínima

Avaliar a resposta ao tratamento e o risco de recidiva da doença medida pelas Citometria de fluxo (imunofenotipagem) e reação em cadeia da polimerase (PCR). Isso determina a eficácia dos tratamentos e ajuda na definição de estratégias terapêuticas adicionais. **Status de DRM negativa pode melhorar a sobrevida e é um preditor de recidiva.**

Avaliação da Remissão

A **Remissão Completa**: presença de blastos na medula menor que 5% e hematopoiese em regeneração. **DRM Indetectável**: definida por citometria de fluxo com sensibilidade de pelo menos 10⁻⁴ após um ciclo do medicamento.

Detectação de Falha Terapêutica

DRM igual ou maior a 10⁻⁴ blastos após o 3º ciclo de consolidação com blinatumomabe.

TRATAMENTO (continuação)

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO (TCTH-ALO)

A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. É preconizado que seja identificado e contatado um centro transplantador para realização do TCTH-ALO posterior ao tratamento com blinatumomabe.

CASOS ESPECIAIS

Gravidez: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia. O blinatumomabe é categoria B é necessário avaliar o comprometimento de adolescentes em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia antineoplásica.

Amamentação: ainda não se sabe se o blinatumomabe pode ser excretado pelo leite materno durante a lactação. Lactantes em uso de blinatumomabe devem suspender a amamentação durante tratamento e por pelo menos 48 horas após o uso do medicamento.

Imunização: não foi estudada a segurança da imunização com vacinas contendo vírus vivos durante ou após o uso do blinatumomabe. Não é recomendada a imunização com esse tipo de vacina pelo menos duas semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e até o retorno dos linfócitos B aos valores normais após o último ciclo com blinatumomabe.

Histórico ou doença do sistema nervoso central (SNC): experiência limitada.

MONITORAMENTO

Devem ser realizados exames antes e durante o tratamento com blinatumomabe, conforme Quadro IV.

Quadro IV - Monitoramento clínico dos pacientes com LLA-B em uso de blinatumomabe.

Item	Avaliação inicial	Após cada ciclo ^a
Citometria de fluxo, citogenética, biologia molecular para identificação do tipo de mutação; cromossomo Philadelfia	X	
Hemograma com contagem de plaquetas	X	X
Contagem de blastos	X	X
Exames sorológicos para hepatites B e C e para HIV	X	
Dosagem sérica das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transferase (GGT), bilirrubina total sanguínea, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL)	X	
Citometria de fluxo (imunofenotipagem) ou PCR	X	X
Dosagem sérica de glicose, ureia e creatinina	X	
Dosagem sérica dos íons sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio	X	
Dosagem sérica do ácido úrico	X	
Estudo da coagulação sanguínea	X	
Exame parasitológico de fezes	X	
Análise sumária de urina	X	
Dosagem sérica de gonadotrofina coriônica (beta-hCG), em mulheres após a primeira menarca	X	X
História clínica recente	X	

^a Conforme recomendado pelo estudo de fase 3, a monitorização laboratorial deve incluir exames previstos nos protocolos do hospital, como mielograma, imunofenotipagem, achados citogenéticos e moleculares, e idealmente a determinação quantitativa da doença residual mínima (DRM) na medula óssea.

O êxito ao tratamento não depende somente do uso do medicamento, mas também de quão orientados e apoiados estão os responsáveis por estes pacientes durante os cuidados domiciliares.



MONITORAMENTO

Pacientes pediátricos com até 18 anos (ou 19 anos incompletos) com LLA-B em primeira recidiva devem ser tratados em hospitais especializados em oncologia, que tenham capacidade tecnológica para diagnosticar, estudiar, tratar e acompanhar o tratamento, respeitando os critérios de inclusão, exclusão e monitoramento do protocolo, além da verificação periódica das doses prescritas e dispensadas.

Hospitais especializados em oncologia possuem estrutura completa para o tratamento e controle de eventos adversos, incluindo ambulatórios, internação, terapia intensiva, hemoterapia, suporte multiprofissional e laboratórios. Pacientes com LLA-B em primeira recidiva devem ser avaliados regularmente quanto à eficácia do tratamento e possíveis toxicidades. Centros de referência facilitam o ajuste de doses e o controle de efeitos adversos, com internação e acompanhamento necessários para garantir resultados terapêuticos adequados.

A regulação do acesso é fundamental para organizar a rede assistencial e garantir o atendimento adequado aos pacientes. Isso envolve manter o Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES) atualizado, autorizar previamente os procedimentos, monitorar a produção dos serviços e verificar a frequência e efetividade dos tratamentos quimioterápicos. Auditorias devem assegurar a observância de protocolos, a qualidade da prescrição e administração dos medicamentos, a compatibilidade dos procedimentos com os diagnósticos, além de avaliar a satisfação dos pacientes e a integridade do atendimento.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não fornecem diretamente medicamentos antineoplásicos aos hospitais ou usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), com exceções como imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, rituximabe, trastuzumabe e pertuzumabe. Esses medicamentos são adquiridos pelo Ministério e distribuídos aos hospitais habilitados em oncologia via secretarias estaduais. Os hospitais credenciados pelo SUS são responsáveis por padronizar, adquirir e fornecer os demais medicamentos oncológicos, registrando e codificando os procedimentos conforme necessário.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento de medicamento antineoplásico é do hospital. Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada. A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

Para a autorização do TCTH alogênico não aparentado, os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME) e seguir as normas do Sistema Nacional de Transplantes. Pacientes transplantados em seus hospitais de origem devem continuar sendo acompanhados nesses hospitais. Aqueles que realizarem o transplante em outra instituição devem ser reencaminhados ao seu hospital de origem após a alta, para continuidade do acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida para garantir a troca de informações sobre a evolução do paciente.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no Protocolo de Uso. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SECTICS/SAES/MS nº 33, de 20 de dezembro de 2023 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-33-blinatumomabe.pdf>