Nota Técnica 349864

Data de conclusão: 19/05/2025 15:57:38

Paciente

Idade: 43 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 349864

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BLINATUMOMABE

Via de administração: ev

Posologia: blinatumomabe 38,5 mcg/frasco. Infusão endovenosa contínua durante 28 ciclos. No primeiro ciclo no D1 ao D7 deve receber 9 mcg/dia. Do D8 ao D28 a infusão é aumentada para 28 mcg/dia e essa dose é mantida nos próximos ciclos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: indeterminado, vide ítem 5.5. De maneira geral estão disponíveis protocolos de quimioterapia, radioterapia, terapia paliativa e de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O blinatumumabe é uma pequena molécula que apresenta especificidade CD19 (dos blastos leucêmicos) e CD3 o que determina apoptose e morte celular da célula cancerígena pelo engajamento dos linfócitos T. Seu uso requer infusões prolongadas por 14-28 dias em bomba de infusão contínua [8].
Entre adultos, ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3, o estudo TOWER, randomizou 405 pacientes diagnosticados com LLA em dois grupos: 271 receberam blinatumomabe e 134 foram tratados com quimioterapia padrão (quatro regimes diferentes) [9]. Os pacientes incluídos apresentavam entre 18 e 80 anos de idade, capacidade funcional ECOG entre 0 e 2. A maioria dos pacientes havia sido refratária à quimioterapia de primeira linha. Os quatro regimes de quimioterapia, utilizados como comparadores, foram o regime FLAG (composto por fator estimulador de colônias de granulócitos, fludarabina, citarabina associado ou não a idarrubicina), o regime HiDAC (citarabina associada ou não a antraciclina, esteróides, etoposídeo e agentes alquilantes), o regime de metotrexato (associado ou não a antraciclina, esteróides, etoposídeo e agentes alquilantes) e o regime de clofarabina. A sobrevida global dos pacientes tratados com blinatumomabe foi mais longa (7,7 meses vs. 4,0 meses; OR 0,71; IC95% 0,55 a 0,93; P=0,01). Ademais, eles apresentaram maior taxa de remissão completa (34% vs. 12%; P<0,001; NNT 5) e maior sobrevida em seis meses (31% vs. 12%; P<0,001; NNT 6). Eventos adversos aconteceram na quase totalidade dos pacientes (98,5% do blinatumomabe e 99,1% na quimioterapia padrão). Contudo, no grupo blinatumomabe houve mais efeitos adversos graves (61,8% vs. 45,0%) e efeitos adversos fatais (19,1% vs. 17,4%; NNH 58), acarretando em maior proporção de descontinuidade do tratamento (12,4% vs. 8,3%).
Revisão sistemática e metanálise, englobando ensaios clínicos, buscou avaliar a eficácia e segurança do blinatumomabe em pacientes diagnosticados com LLA [10]. Com relação à LLA recidiva/refratária, foi encontrado apenas o ECR de fase 3 descrito no parágrafo anterior. Também se identificou um ECR de fase 1 e seis ECR de fase 2. Somou-se, então, 628 pacientes tratados com blinatumomabe. Foi verificada a taxa de remissão completa de 42% (IC95% 29% a 54%) em pacientes com DRM. Após a remissão, 23,6% dos pacientes puderam realizar transplante alogênico de medula óssea. A sobrevida global variou significativamente entre os estudos: entre 3,9 e 6,7 meses nos pacientes com DRM. Os efeitos adversos mais comuns foram pirexia, cefaleia, neutropenia e infecção, enquanto que a síndrome de liberação de citocinas (4%; IC95% 1-6%) e eventos neurológicos (12%; IC95% 8-12%) foram os efeitos adversos mais graves.
Em relação ao número de ciclos necessários para atingir remissão, existe um estudo aberto, de braço único, que avaliou 116 adultos com LLA em remissão hematológica completa com DRM após o tratamento inicial [11]. Neste estudo a dose blinatumomabe foi de 15 mcg por metro quadrado de superfície corporal por dia por infusão endovenosa contínua por até 4 ciclos. Os pacientes poderiam ser submetidos a transplante de medula óssea a qualquer momento após o ciclo 1. Dos 116 pacientes, 76 (65,5% realizaram TMO e se mantiveram em remissão. Destes 76, 63 (82%) receberam este tratamento após os dois primeiros ciclos - somente 10 e 3 pacientes foram transplantados após o ciclo 3 e 4, respectivamente. A sobrevida global

mediana foi de 36,5 meses. Os pacientes que responderam apresentaram maior média de sobrevida livre de recidiva (23,6 vs. 5,7 meses; P=0,002) e sobrevida global (38,9 vs 12,5 meses; P=0,002). Os eventos adversos foram consistentes com estudos anteriores de blinatumomabe. Doze (10%) e 3 pacientes (3%) tiveram eventos neurológicos de grau 3 ou 4, respectivamente. Quatro pacientes (3%) tiveram síndrome de liberação de citocina.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
BLINATUMOMABE	38,5 MCG PO81 LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML		R$ 11.267,65	R$ 912.679,65

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O blinatumomabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA sob o nome comercial Blyncito® na forma farmacêutica de solução injetável. A tabela acima foi elaborada a partir da prescrição médica fornecida pela parte autora e após consulta à tabela CMED em abril de 2025.

Não foram encontradas avaliações econômicas do uso de blinatumomabe em pacientes adultos para a realidade do sistema de saúde brasileiro.

O National Institute for Health and Care Excellence, do Reino Unido, realizou análise de custo-efetividade considerando dados provenientes do ensaio clínico em adultos previamente descrito [12]. Nesse contexto, o blinatumomabe foi associado ao ganho de 3,7 meses de sobrevida global. Obteve-se, então, o valor de £ 55.501,00 por ano de vida ganho. Concluiu-se que o blinatumomabe é uma opção terapêutica a pacientes adultos diagnosticados com LLA de células B-precursoras recidivante ou refratária ao tratamento; contudo, o tratamento foi recomendado pelo sistema de saúde britânico apenas mediante reajuste de preço da terapia.

Na mesma linha, a subdivisão da Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) especializada em oncologia (do inglês, pan-Canadian Oncology Drug Review) concluiu que o blinatumomabe não é uma alternativa custo-efetiva para o tratamento de adultos com diagnóstico de LLA recidivada que foram submetidos apenas a primeira linha de tratamento, dados o alto nível de incerteza sobre a magnitude do efeito em longo prazo e o elevado custo do tratamento [13].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de doença, aumento da sobrevida geral, aumento da chance em obter resposta completa e ser submetido a um transplante alogênico de medula óssea.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências de que o blinatomumabe pode aumentar a taxa de resposta completa e taxa de sobrevida global em pacientes com recidiva de LLA ou com presença de DRM. Esses dados são provenientes de um único ensaio clínico de fase 3 que avaliou o uso deste medicamento no contexto pleiteado.
Quanto ao perfil de custo-efetividade, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Não

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

- Geierman L. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. 2019. Disponível em https://scholarworks.gvsu.edu/honorsprojects/750/

- Advani AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of B cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. UpToDate. Topic 4686. Version 31.0.

- Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(7):e170580–e170580.

- Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults. UpToDate. Topic 4518. Version 58.0.

- Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf

- CONITEC. Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. Relatório de recomendação nº 725. Maio de 2022. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220603_relatorio_725_blinatumomabe_leucemia_linfoblstica_aguda.pdf

- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-21-ddt_lla-ph-_adulto__.pdf

- Blinatumomab: Drug information. UpToDate.

- Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836–47.

- Yu J, Wang W, Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis. Hematology. 2019;24(1):199–207.

- Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp MS, Brüggemann M, Horst HA, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018 Apr 5;131(14):1522-1531.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: Technology appraisal guidance. Technology appraisal guidance Reference number: TA450. Published: 28 June 2017. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta450

- Pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Blinatumomab (Blincyto) for Ph- ALL. Disponível em https://www.cadth.ca/blinatumomab-blincyto-ph-all

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente diagnosticada com leucemia linfoblástica aguda B comum (LLA-B), Philadelphia negativo, em fevereiro de 2024. Realizou tratamento com o protocolo Hyper-CVAD por seis ciclos de fevereiro a agosto de 2024, recebendo ciclofosfamida, doxorrubicina, dexametasona e infusões intratecais de metotrexato, citarabina e dexametasona, num total de quatro ciclos. Conforme o protocolo, na semana 30 foi realizada a reavaliação da doença, por meio de aspirado de medula óssea para avaliação de doença residual mínima (DRM) e medulograma para avaliação de remissão morfológica. Nessa

avaliação, apresentou remissão morfológica da medula óssea (menos de 5% de blastos), porém com DRM positiva, o que caracteriza classificação de alto risco e refratariedade ao tratamento. Diante disso, foi indicada a realização de transplante de células tronco hematopoéticas. Seguiu com o protocolo de manutenção POMP (mercaptopurina, metotrexato e prednisona) de setembro de 2024 a janeiro de 2025. Em fevereiro de 2025, apresentou recidiva precoce da doença, realizando, desde então, tratamento com quimioterapia sistêmica IDA-FLAG (daunorrubicina, fludarabina e citarabina) para controle da doença até a realização do transplante de medula óssea. Encontra-se em segunda linha de tratamento, sem resposta até o momento. Nessa situação, pleiteia tratamento com blinatumomabe.

A leucemia está relacionada ao processo de formação celular na medula óssea, órgão no qual as células hematopoiéticas diferenciam-se em duas linhagens principais: mielocítica e linfocítica. Por sua vez, as células linfocíticas imaturas, chamadas de linfoblastos, transformam-se em linfócitos B e T. Na LLA ocorre proliferação de linfoblastos que, disfuncionais, acumulam-se causando insuficiência da medula óssea (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infiltração de órgãos (dor óssea, esplenomegalia, hepatomegalia) [1].

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia das células progenitoras hematopoiéticas que resulta na infiltração da medula óssea e outros tecidos (como sistema nervoso central e testículos). A maioria dos pacientes tem achados associados a anemia, neutropenia ou trombocitopenia devido ao envolvimento da medula óssea. A contagem de glóbulos brancos pode estar diminuída, normal ou acentuadamente elevada. Os sintomas podem incluir fadiga, infecções ou hematomas ou sangramentos fáceis/espontâneos. Dor óssea ou artralgias podem ser queixas proeminentes, e sintomas constitucionais (por exemplo, febre, suores noturnos, perda de peso não intencional) estão frequentemente presentes, mas são geralmente leves. Hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenopatia estão presentes em até metade dos adultos. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode se manifestar como neuropatias cranianas ou sintomas meníngeos [2].

Em linhas gerais, o tratamento organiza-se ao longo de três anos e divide-se em três etapas. Na primeira etapa, chamada indução, busca-se a remissão completa da doença - ou seja, presença de menos de 5% de células imaturas na medula óssea do paciente [1]. A indução dura entre quatro e seis semanas e consiste no uso de quimioterápicos, como a vincristina, antraciclina (doxorrubicina), asparaginase e corticosteróides. A seguir, realiza-se a consolidação e a manutenção nos pacientes que atingiram a remissão completa. Pode, ainda, ocorrer remissão morfológica em medula óssea, porém permanecendo com doença residual mínima (DRM). DRM consiste na presença de doença em casos onde se esperaria a remissão completa pela análise patológica convencional. A presença de DRM está associada à pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença [3]. O objetivo principal da quimioterapia em pacientes com LLA é atingir remissão completa da doença permitindo ao paciente realizar transplante de medula óssea alogênico [4,5].