Nota Técnica 351436

Data de conclusão: 21/05/2025 18:32:26

Paciente

Idade: 20 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Dom Pedrito/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: C do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351436

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: intravenoso

Posologia: Blinatumomabe 38,5mcg, . Infusão contínua:
– Ciclo 1: 9mcg diariamente nos dias 1 a 7, seguido de 28mcg diariamente nos dias 8 até 28.
– Ciclo 2 a 4: 28mcg diariamente como infusão contínua do dia 1 a 28.

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: protocolos de quimioterapia de resgate, 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 uma pequena molécula que apresenta especificidade CD19 (dos blastos leucêmicos) e CD3 o que determina apoptose e morte celular da célula cancerosa pelo engajamento dos linfócitos T. Seu uso requer infusões prolongadas por 14-28 dias em bomba de infusão contínua (4).
Entre adultos, ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3 distribuiu 405 (2:1) pacientes diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda (LLA) em dois grupos: 271 receberam blinatumomabe e 134 foram tratados com quimioterapia padrão (quatro regimes diferentes) (5). 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, como o caso em tela. 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% 0,55-0,93 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 sérios (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%).
Ensaio clínico de fase 1/2 entre pacientes com idade menor que 18 anos e diagnóstico de LLA R/R foi conduzindo para averiguar a melhor dose e toxicidades relacionadas ao blinatumumabe nessa população (6). Quarenta e nove pacientes participaram de estudo de fase I, após, 4 pacientes desenvolverem toxicidades limitantes e foi recomendada dose de 15 mcg/m²/dia. Posteriormente, inclusão de 44 pacientes no estudo de fase 2, 70 pacientes receberam a dose final recomendada do estudo. Para estes pacientes, as taxas de resposta completa foram 39% (IC 95% 27-51%) e aproximadamente metade destes pacientes (52%) apresentaram doença indetectável por método de doença residual mensurável (citometria de fluxo ou método molecular) (6). Outro estudo randomizado avaliou a eficácia do Blinatumomabe após resposta completa entre pacientes pediátricos recebendo tratamento em primeira linha (7). Neste estudo, 108 pacientes que apresentaram resposta completa após regime de indução de remissão usual (baseado em 4-5 quimioterápicos combinados) foram randomizados a receber consolidação com quimioterapia em altas doses ou com blinatumomabe (7). Após seguimento de quase 2 anos, a sobrevida livre de eventos foi melhor no grupo de pacientes que recebeu o BiTE CD19/CD3, 57% vs 31% (p < 0,001), com resultados que sugerem benefício, inclusive, para o desfecho sobrevida geral (hazard ratio 0,43 (IC95% 0,18-1,01).
Revisão sistemática e metanálise, englobando ensaios clínicos, buscou avaliar a eficácia e segurança do blinatumomabe em pacientes diagnosticados com LLA (8). Com relação à LLA recidiva, 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. Dentre eles, 148 (23,6%) puderam realizar transplante medula óssea (TMO) alogênico. 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
BLINATUMUMABE (BLINCYTO®)	38,5 MCG LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML	PO79 frascos	R$ 11.267,65	R$ 890.144,35

* 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.

A tabela acima foi elaborada a partir da prescrição médica fornecida pela parte autora e após consulta ao índice PMVG 17% da tabela CMED em outubro de 2023. O Blinatumomabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA sob o nome comercial Blyncito ® na forma farmacêutica de solução injetável.

Não foi encontrada razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada para a realidade brasileira para o cenário em tela.

O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence), do governo britânico, realizou análise de custo-efetividade considerando dados provenientes do ensaio clínico em adultos previamente descrito (9). 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. Estudo dos Estados Unidos, também baseado nos resultados do mesmo ensaio clínico, calculou uma RCEI de $110.108,00 por ano de vida ganho (10).

Estabelecido pelo Ministério da Saúde canadense, 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 (11). Enquanto que para pacientes pediátricos, diagnosticados com LLA recidivada e previamente manejados com, pelo menos dois esquemas diferentes de

quimioterapia sistêmica, o blinatumomabe aparece como uma alternativa adequada mediante a possibilidade de redução de preço.
Não foram identificados estudos econômicos considerando o contexto pediátrico.

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: Favorável

Conclusão: Trata-se de um jovem, de 18 anos de idade, diagnosticado com uma doença de prognóstico reservado. Foi solicitada uma tecnologia com evidências que indicam maiores taxas de remissão completa e aumento da sobrevida global. Quanto ao perfil de custo-efetividade, cabe considerar que ao RCEI com base nos 3,7 meses evidenciados em ECR de população adulta, teria-se um perfil de custo-efetividade provavelmente desfavorável para o contexto brasileiro. Apesar disso, considerando a possibilidade de realização de transplante de medula óssea (TMO) alogênico após o tratamento, o que pode resultar em um ganho significativo de sobrevida global, o perfil de custo-efetividade pode se tornar aceitável.
O tratamento não deve ser postergado, sendo assim, sugerimos que o medicamento seja fornecido o mais brevemente possível. Recomenda-se que a equipe assistente avalie a resposta do paciente ao tratamento após o primeiro ciclo, a fim de determinar a necessidade de liberação de ciclos adicionais.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer
2. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents - UpToDate [Internet]. [citado 8 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=ALL%20children%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 15 de outubro de 2015;373(16):1541–52.
4. Blinatumomab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 8 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/blinatumomab-drug-information?search=blinatumomab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F26821503
5. 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.

6. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de dezembro de 2016;34(36):4381–9.
7. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2 de março de 2021;325(9):843–54.
8. 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.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: Technology appraisal guidance. [Internet]. [citado 11 de março de 2020]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta450
10. Delea TE, Amdahl J, Boyko D, Hagiwara M, Zimmerman ZF, Franklin JL, et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. J Med Econ. 2017;20(9):911–22.
11. Pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Blinatumomab (Blincyto) for Ph- ALL.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O demandante apresenta laudo médico com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (CID-10 C91.0), philadelfia negativo, com diagnóstico em 10/04/2023 aos 17 anos. Realizou tratamento com o protocolo BFM 2009 IC (corticoterapia, vincristina, doxorrubicina, peg-asparaginase, mercaptopurina, metotrexato em altas doses) com finalização dos ciclos e início da manutenção em abril de 2024. Manifestou baixa tolerância com a quimioterapia convencional, com citopenias severas, ainda que com redução de dose (Evento 1, LAUDO16, Página 4). Após tratamento com protocolo quimioterápico inicial, apresentou imunofenotipagem da doença residual mensurável (DRM) positiva para LLA-B de células de linhagem B com imunofenótipo alterado de 0,83%. É acompanhado em serviço de transplante de medula óssea alogênico. Nesse sentido, pleiteia blinatumomabe para tratamento.
A leucemia linfoide ou linfoblástica aguda é uma neoplasia das células progenitoras hematopoiéticas que resulta na infiltração da medula óssea e outros tecidos (como sistema nervoso central e testículos). Em 2020, no Brasil, estima-se que ocorreram 5.920 novos casos de LLA em homens, o que representa 2,6% do total de cânceres (1). Os sintomas mais comuns presentes na LLA são inespecíficos e podem ser difíceis de distinguir das doenças comuns e autolimitadas da infância. Metanálise reportou que mais da metade das crianças com leucemia infantil apresentava pelo menos uma das cinco características a seguir na apresentação: fígado palpável, baço palpável, palidez, febre ou hematomas; 6% das crianças eram assintomáticas no momento do diagnóstico. O diagnóstico da LLA requer morfologia característica e um diagnóstico imunofenotípico de células do sangue periférico, medula óssea, linfonodo e/ou outro tecido envolvido (2). O tratamento da LLA em crianças em primeira linha consiste usualmente na realização de uma indução de remissão (IR), seguida de consolidação (C), intensificação tardia (IT) e terapia de manutenção por até 1,5-2 anos (2). As taxas de cura entre

pacientes menores de 10 anos são extremamente altas em primeira linha com índices de sobrevida livre de progressão e sobrevida geral de 85% e 90% em 3 anos (3). Entre pacientes que apresentam recaída (15-20%), as células leucêmicas apresentam mutações que conferem resistência ao tratamento com quimioterapia, sendo as taxas de cura maiores entre pacientes que apresentaram recaída após o término do tratamento do que entre pacientes que apresentaram progressão durante o tratamento (50% vs 20-30%) (3). Em primeira resposta completa, uma minoria dos casos infantis são indicados para transplante de medula óssea, já para pacientes com doença recaída constitui para a maioria deles como a única alternativa para cura (3).