Nota Técnica 377781

Data de conclusão: 18/07/2025 14:17:22

Paciente

Idade: 8 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 377781

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: (C91.0) 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: IV

Posologia: Posologia E Plano Terapêutico (3 Ciclos):
Dose diária na primeira semana: 5,15 mcg
Dose diária a partir da semana 2: 15,45 mcg
Cada frasco reconstituído fornece até 35 mcg utilizáveis. TOTAL PARA 3 CICLOS: 15 + 16 + 16 = 47 frascos de Blincyto de Blincyto 38,5 mcg (Amgen).

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: 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 blinatumomabe 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 < 18 anos e diagnóstico de LLA R/R foi conduzindo para averiguar a melhor dose e toxicidades relacionadas ao blinatumomabe na população pediátrica (6). Quarenta e nove pacientes participaram de estudo de fase I, após 4 pacientes desenvolverem toxicidades limitantes, 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).
Um ensaio clínico randomizado de fase 3 avaliou se a substituição da quimioterapia intensiva

por blinatumomabe na terapia de consolidação poderia melhorar a sobrevida em crianças, adolescentes e adultos jovens (entre 1 e 30 anos de idade) com primeira recidiva de LLA de risco alto e intermediário (8). Os pacientes receberam 4 semanas de quimioterapia de reindução, seguido de 2 ciclos de blinatumomabe (n= 105) ou 2 ciclos de quimioterapia (n= 103), ambos os esquemas seguidos por transplante. Entre os 208 pacientes randomizados, 118 (57%) completaram a terapia, a randomização foi encerrada por recomendação do comitê de monitoramento de dados e segurança. A sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 54,4% no grupo blinatumomabe comparado a 39,0% no grupo quimioterapia (Hazard ratio 0,70; IC95%: 0,47-1,03; p=?0,03). A sobrevida global em 2 anos foi de 71,3% no grupo blinatumomabe comparado a 58,4% no grupo quimioterapia (Hazard ratio 0,62; IC95%: 0,39-0,98; p=?0,02).

Revisão sistemática e metanálise, englobando ensaios clínicos, buscou avaliar a eficácia e segurança do blinatumomabe em pacientes diagnosticados com LLA (9). Foram incluídos 628 pacientes tratados com blinatumomabe. Dentre eles, 148 (23,6%) puderam realizar transplante de 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
BLINATUMOMABE	38,5 MCG LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML	PO47 FRASCOS	R$ 11.271,45	R$ 529.758,15

* 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.

Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em junho de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo total do tratamento. O blinatumomabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA sob o nome comercial Blyncito ® na forma farmacêutica de solução injetável.

Em relatório de recomendação da CONITEC sobre o uso de Blinatumomabe para LLA B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, consta uma análise econômica de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) (10). Na simulação com horizonte de 80 anos, o uso do medicamento, em comparação à quimioterapia, foi associado a ganhos em anos de vida e em anos de vida ajustados pela qualidade, com custos incrementais de R$64.133 por ano de vida ganho e R$68.469 por ano de vida ajustado pela qualidade.

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 (11). 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 estudo, calculou uma RCEI de $110.108,00 por ano de vida ganho (12).
O comitê do Canada's Drug Agency (CDA), do Canadá, recomenda que o blinatumomabe seja reembolsado para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) negativa para o cromossomo Filadélfia (Ph) em pacientes pediátricos na primeira recidiva, desde que determinadas condições sejam atendidas (13). O comitê concluiu que, para pacientes com primeira recidiva de risco intermediário e alto risco, o blinatumomabe pode oferecer benefícios clinicamente significativos em sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global, remissão da doença residual mínima e progressão para o transplante, quando comparado à quimioterapia padrão.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de doença e aumento da sobrevida global quando comparado à quimioterapia padrão.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de um jovem, de 7 anos de idade, diagnosticado com uma doença de prognóstico reservado. Solicita-se tecnologia com evidência sugerindo maiores taxas de remissão completa, bem como aumento de sobrevida global, com possibilidade de realização de TMO alogênico em sequência ao tratamento. Ademais, a Conitec já emitiu parecer favorável à incorporação da referida tecnologia, considerando seu benefício em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e menor ocorrência de eventos adversos em comparação à quimioterapia.
O tratamento não deve ser postergado, sendo assim sugerimos que o fármaco seja fornecido o mais brevemente possível. Cabe a equipe assistente reavaliar a resposta do paciente ao tratamento após o primeiro ciclo para a definição e 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. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation with Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults with First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2021;325(9):833–42.
9. 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.
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, nº725, Maio/2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220603_relatorio_725_blinatumomabe_leucemia_linfoblstica_aguda.pdf
11. 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
12. 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.
13. Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation Blinatumomab. For pediatric patients with Philadelphia chromosome negative relapsed/refractory B precursor acute lymphoblastic leukemia who are in first relapse. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0367-FMEC_Recommendation.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portador de leucemia linfoblástica aguda de células B, CD19+, em primeira recidiva isolada de medula óssea (Evento 1, LAUDO17, Página 1). O primeiro diagnóstico foi realizado em outubro de 2020, tendo sido submetido a protocolo de

tratamento baseado no BFM ALL 2009, com término em outubro de 2022. Em exames de seguimento ambulatorial, identificou-se recidiva tardia isolada na medula óssea em janeiro de 2025 (Evento 1, EXMMED15, Página 1). Iniciou novo tratamento quimioterápico, com protocolo BFM ALL-REZ 2022, a partir de 30/01/2025, atualmente em curso. Em exame de medula óssea realizado para avaliação de resposta ao tratamento, observou-se 4,8% de células da doença (Evento 1, EXMMED15, Página 3), configurando mau prognóstico e ausência de expectativa de cura com quimioterapia isolada. Atualmente, não encontra-se internado, mas está em tratamento ambulatorial com previsão de internação para quimioterapia e em acompanhamento com serviço de transplante de medula óssea. Pleiteia o uso de blinatumomabe com administração em regime ambulatorial domiciliar, por infusão intravenosa contínua, utilizando bomba CADD-Solis.

A leucemia linfóide 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 representará 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 < 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).