Nota Técnica 387485

Data de conclusão: 08/08/2025 15:26:25

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Vitória do Palmar/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 387485

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: EV

Posologia: blinatumomabe 38,5 mcg, 80 ampolas. Uso endovenoso.
Infusão contínua:
- Ciclo 1: 9 mcg diariamente nos dias 1 a 7, seguido de 28 mcg diariamente nos dias 8 até 28 dias. Total de 21 ampolas/ciclo.
- Ciclo 2 a 4: 28 mcg diariamente como infusão contínua do dia 1 a 28. Total de 28 ampolas/ciclo.

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 informado

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: 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: Efetividade, eficácia e segurança:
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.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
BLINATUMUMABE	38,5 MCG PO80 LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML		R$ 11.271,45	R$ 901.716,00

* 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 blinatumumabe 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 julho de 2025.
De acordo com o relatório da CONITEC [6], foi realizada uma análise de custo-efetividade do blinatumomabe para pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda, na perspectiva do SUS, utilizando modelo de sobrevida particionada. A intervenção foi comparada à quimioterapia padrão, com base nos dados clínicos do estudo TOWER. O demandante propôs um preço de R$ 8.280,90 por frasco-ampola de 38,5 mcg/mL, e os resultados demonstraram uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de aproximadamente R$ 248 mil por AVAQ e uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 206 mil por ano de vida ganho. Avaliações complementares realizadas pelo NATS apontaram valores ainda mais elevados, com RCEI de até R$ 537 mil por AVAQ, considerando até nove ciclos de tratamento. A análise de impacto orçamentário estimou um custo adicional de R$ 5 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 45 milhões em cinco anos, com projeções do NATS indicando até R$ 17 milhões ao ano. Dessa forma, os membros do comitê deliberaram por maioria simples pela não não incorporação do tratamento ao SUS, justificando sua decisão nos valores elevados de RCEI e em incertezas relacionadas às evidências.
O 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 [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 Recomendada

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.
No entanto, conforme relatório da CONITEC, o perfil de custo-efetividade da tecnologia foi considerado desfavorável à realidade do sistema público de saúde. As análises indicaram razões de custo-efetividade incremental (RCEI) elevadas, acima dos limites geralmente aceitos, além de um impacto orçamentário significativo, estimado em até R$ 45 milhões em cinco anos, com possibilidade de aumento para R$ 17 milhões ao ano, segundo análises complementares. 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 benefício incremental modesto, ao perfil de custo-efetividade desfavorável à realidade do SUS, ao elevado impacto orçamentário estimado mesmo em decisão isolada e à recente recomendação contrária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entende-se que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

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

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

3. 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.

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

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

6. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação n.º 916: Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda recidivada ou refratária em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: Relatório de recomendação 1013 - Blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária

7. 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

8. Blinatumomab: Drug information. UpToDate.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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

13. 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: Conforme laudo médico (Evento 1, LAUDO6, Página 1), trata-se de paciente diagnosticado com leucemia linfoblástica aguda, com recidiva da doença após término do protocolo BFM 2009 IC. Encontra-se em programação de novo tratamento com o esquema IDA-FLAG (idarubicina, fludarabina, citarabina e filgrastim), em acompanhamento para transplante de medula óssea (TMO) alogênico. Apresenta baixa tolerância à quimioterapia convencional, com citopenias severas mesmo após redução de dose. Nesse contexto, 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]