

Nota Técnica 27616

Data de criação: 25/02/2021 09:19:36

Data de conclusão: 25/02/2021 09:24:17

Paciente

Idade:

45 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Bagé/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Bagé

Diagnóstico

Diagnóstico:

Leucemia linfoblástica aguda.

CID:

C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

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

Laudos médicos e biópsia de medula óssea, com imunofenotipagem comprovando doença em atividade.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

BLINATUMOMABE

Via de administração:

ENDOVENOSA

Posologia:

Blinatumomabe 12,5 mcg/mL 82 ampolas. Aplicar via endovenosa 28 mcg/24 horas, em infusão

contínua por 28 dias.

Plano de realizar um (1) ciclo de indução seguido por três (3) ciclos de consolidação, totalizando 4 ciclos.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

04 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

BLINATUMOMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Quimioterapia convencional, que a paciente já vem recebendo sem atingir remissão completa.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

BLINATUMOMABE

Laboratório:

AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.

Marca Comercial:

Blyncito®

Apresentação:

BLINATUMOMABE 38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

8.743,74

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

BLINATUMOMABE

Dose Diária Recomendada:

28mcg/dia

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

BLINATUMOMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O blinatumomabe é um anticorpo monoclonal que se conecta em proteínas de membrana específicas dos linfócitos (11,12). Com isso, induz a morte celular.

Revisão sistemática e metanálise, englobando ensaios clínicos, buscou avaliar a eficácia e segurança do blinatumomabe em pacientes diagnosticados com LLA refratária ao tratamento (13). Foi verificada a taxa de remissão completa de 42% (IC95% 29 a 54%) em pacientes com DRM, como o caso em tela. 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%; 95% IC: 1-6%) e eventos neurológicos (12%; 95% IC: 8-12%) foram os efeitos adversos mais graves.

A revisão sistemática e metanálise incluiu apenas um ensaio clínico randomizado de fase 3 (14). Nesse estudo, os pacientes foram randomizados em dois braços: 271 receberam

blinatumomabe e 134 foram tratados com quimioterapia padrão (dividiram-se em quatro regimes diferentes). 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. O blinatumomabe foi prescrito em esquema de indução e consolidação administrados em ciclos de 6 semanas; em cada ciclo, os pacientes receberam tratamento por 4 semanas (9 µg por dia durante a semana 1 do ciclo de indução e 28 µg por dia depois disso, por infusão contínua) e nenhum tratamento por 2 semanas. Os pacientes incluídos apresentavam entre 18 e 80 anos de idade, com a média de 40,8 anos, e capacidade funcional ECOG entre 0 e 2. Além disso, a maioria dos pacientes foi refratário à quimioterapia de primeira linha apenas. A sobrevida global dos pacientes tratados com blinatumomabe foi significativamente 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 descontinuidade de tratamento (12,4% vs. 8,3%), mais efeitos adversos sérios (61,8% vs. 45,0%) e efeitos adversos fatais (19,1% vs. 17,4%).

Juntado ao processo está um estudo aberto, de braço único, que avaliou 116 adultos com LLA em remissão hematológica completa com DRM após o tratamento inicial, como o caso em tela (15). 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 (dose prescrita para o caso em tela). Os pacientes poderiam ser submetidos a transplante de medula óssea a qualquer momento após o ciclo 1. O desfecho primário foi o status de resposta DRM completo após o tratamento com blinatumomabe. Dos 113 pacientes com dados disponíveis, 88 (78%, IC95% 69 a 85%) alcançaram uma resposta completa após o ciclo 1. Dois pacientes adicionais alcançaram uma resposta completa após o ciclo 2 e nenhum paciente adicional obteve uma resposta completa após o ciclo 3 ou ciclo 4. 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

Favorável para um ciclo de tratamento.

O uso do blinatumomabe como terapia de ponte para o TMO tem evidência na literatura que pode

levar a resposta completa em cerca de 40 a 80% dos pacientes em situação análoga à da paciente em tela. Destaca-se que o estudo que avaliou a dose pleiteada possibilitou esse desfecho em 78% dos pacientes após o primeiro ciclo, com somente dois pacientes adicionais (1,8%) após o segundo e nenhum após o terceiro ou quarto ciclo. Dessa forma, consideramos haver evidência para fazer um ciclo de tratamento e, em obtendo-se resposta completa, proceder com a terapia curativa com TMO.

O tratamento não deve ser postergado, sendo assim sugerimos que o fármaco seja fornecido o mais brevemente possível. Cabe à equipe assistente reavaliar a resposta da paciente ao tratamento após o primeiro ciclo para a dar seguimento ao TMO.

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/> Acesso em 16/03/2020.
2. Ries LAG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995. National Cancer Institute; 1999.
3. Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, Marcucci G, Douer D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population—biological and clinical implications. *Blood Rev.* 2019;33:98–105.
4. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1663.
5. Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):e205–17.
6. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1371–81.
7. 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.
8. [Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults. 2018.](#)
9. [Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN \[Internet\]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf](#)
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo - Adultos. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tratamento_LeucemiaLinfoblasticaAguda-Adulto.pdf
11. Scheuermann R, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. *Leuk Lymphoma.* 1995;18(5–6):385–97.
12. Mølhøj M, Crommer S, Brischwein K, Rau D, Sriskandarajah M, Hoffmann P, et al. CD19-/CD3-bispecific antibody of the BiTE class is far superior to tandem diabody with respect to redirected tumor cell lysis. *Mol Immunol.* 2007;44(8):1935–43.
13. 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 systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):199–207.

14. [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.](#)

15. 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.

16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: Technology appraisal guidance. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta450 Acesso em 11/03/2020.

17. 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.

18. [Pan Canadian Oncology Drug Review \(pCODR\). Blinatumomab \(Blinicyto\) for Ph- ALL.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de leucemia linfoblástica aguda (LLA), com diagnóstico em dezembro de 2019. Foi inicialmente tratada com quimioterapia sistêmica, protocolo BRALL (dexametasona, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina e asparaginase), associada a quimioterapia intratecal (vincristina, dexametasona e metotrexato). Na semana 30 deste tratamento foi avaliada para resposta ao mesmo, com evidência de remissão morfológica em medula óssea, porém com presença de doença residual mínima. Frente a este quadro, é pleiteado o acesso ao medicamento blinatumomabe com objetivo de atingir remissão para ser submetida a transplante de medula óssea, com finalidade curativa. A paciente também apresenta neoplasia de mama com diagnóstico em 2013 (tratada com mastectomia e quimioterapia adjuvante, no momento em seguimento, sem sinais de doença em atividade), e trombozes venosas relacionadas a tratamento quimioterápico vigente.

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 (1). 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). A LLA é a neoplasia maligna mais comum entre crianças: representa 25% dos cânceres antes dos 15 anos de idade (2). Ainda assim, trata-se de uma doença rara que acomete 18 a cada milhão de latinos (3). A taxa de sobrevivência em cinco anos é de 90% (4). Contudo, diversas variáveis interferem significativamente no prognóstico, em especial, a idade de diagnóstico e a falha na

resposta ao tratamento inicial são determinantes para um pior prognóstico (5). A falha em alcançar remissão da doença com a primeira linha de quimioterapia ocorre em 2,4% dos pacientes (6). Entre eles, a taxa de sobrevida global, após cerca de dez anos de seguimento, é de 33% (6).

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. No caso da autora foi atingida 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 (7). A presença de DRM está associada à pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença (7). Atualmente, segundo protocolos internacionais, o objetivo principal da quimioterapia em pacientes com LLA é atingir remissão completa da doença permitindo ao paciente realizar transplante de medula óssea alogênico (8,9). Blinatumomabe está entre as opções para tratamento quimioterápico. Em processo, frisa-se a importância da realização de quimioterapia com blinatumomabe a fim de garantir remissão completa da doença, possibilitando a realização de transplante de medula óssea (TMO), o que representaria chance de cura da LLA.