Nota Técnica 54482

Data de conclusão: 16/11/2021 22:51:24

Paciente

Idade: 11 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: Juízo Substituto da 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 54482

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 12,5 mcg/mL

1º ciclo - 28 dias

Aplicar via endovenosa, do D1 ao D7, 5 mcg/m²/dia, total 52,5 mcg (2 frascos).

Aplicar via endovenosa, do D8 ao D28, 15 mcg/m²/dia, total 472,5 mcg (13 frascos).

2º ciclo - 28 dias

Aplicar via endovenosa, do D1 ao D28, 15 mcg/m²/dia, total 630 mcg (17 frascos).

Uso contínuo? Não

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: 9.272,22

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 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 blinatumumabe 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 Blinatumumab 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 blinatumumabe (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.

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 9 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. 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. Contudo, diante da possibilidade de realização de TMO alogênico em sequência ao tratamento e, com isso maior ganho em sobrevida global, é possível que a RCEI torna-se aceitável.

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](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](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.](https://doi.org/10.1093/ajcp/15.10.1541)
- [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](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: \[www.nice.org.uk/guidance/ta450\]\(http://www.nice.org.uk/guidance/ta450\)](#)
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 \(Blinicyto\) for Ph- ALL.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é paciente masculino, de 9 anos de idade, diagnosticada com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Comum em julho de 2017, recebeu protocolo GBTLI 2009 até agosto de 2019 e apresentou resposta completa até então. Em janeiro de 2021 apresentou recaída da doença, sendo realizada terapia de resgate com quimioterápicos já utilizados anteriormente e associação com anticorpo monoclonal anti-CD38. Em agosto de 2021 tornou a apresentar recaída da doença. Por se tratar de LLA B recaída, a parte solicita tratamento de resgate com a molécula bi-específica ativadora de linfócitos T (BiTE) blinatumumabe.

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). É uma neoplasia das células progenitoras hematopoiéticas que resulta na infiltração da medula óssea e outros tecidos (como sistema nervoso central e testículos). 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).