

Nota Técnica 63365

Data de conclusão: 07/02/2022 14:47:58

Paciente

Idade: 23 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santo Cristo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 63365

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, mielograma e imunofenotipagem de medula óssea.

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: blinatumomabe 38,5 mcg/ampola, 42 ampolas. Infusão venosa contínua por 28 dias, na dose de 28 mc a cada 24 horas. Segundo ciclo idêntico, 14 dias após o término do primeiro

Uso contínuo? Sim

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: diversos esquemas de quimioterapia convencional, que o paciente já recebeu ou vem recebendo sem atingir remissão completa.

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 blinatumomabe é um anticorpo monoclonal que se conecta em proteínas de membrana específicas dos linfócitos (9,10), assim induzindo a morte celular. Sobre este fármaco, no tratamento de LLA, foram conduzidos diversos estudos de fase I e II, e apenas um estudo de fase 3.

Revisão sistemática seguida de metanálise recente, publicada por Yu e colaboradores em 2019, buscou avaliar a eficácia e segurança do blinatumomabe em pacientes diagnosticados com LLA e no linfoma não Hodgkin (LNH) refratários ao tratamento (11). Foram incluídos oito estudos na revisão, sendo que cinco deles apresentavam dados sobre remissão completa de pacientes com LLA. A taxa de remissão completa nesses pacientes foi estimada em 45% (IC95% 37 a 53%), e essa análise apresentou heterogeneidade moderada (I^2 de 69,9%). Seis estudos avaliaram a realização de TCTH em LLA: após a remissão, 23,6% dos pacientes tratados com blinatumomabe 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.

Cabe destacar detalhes do único ensaio clínico randomizado de fase 3 incluído na revisão citada, o estudo TOWER, publicado em 2017 por Kantarjian e colaboradores (12). 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 1 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%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta, aumento

da sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidências de que o blinatumumabe pode aumentar a taxa de resposta completa e taxa de sobrevida global em pacientes com recidiva de LLA ou com presença de DRM.

Cabe considerar que trata-se de fármaco de alto custo, e que agências internacionais de incorporação de tecnologias estimaram perfis distintos de custo-efetividade para seu uso no tratamento de LLA. Porém, na ausência de avaliação econômica que considere o cenário nacional, e considerando que trata-se de única opção terapêutica e ainda com potencial curativo em paciente jovem, consideramos haver evidência suficiente para justificar o tratamento proposto (dois ciclos de tratamento) e, em obtendo-se resposta completa, proceder com a terapia curativa com TCTH.

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 para a dar seguimento ao TCTH.

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. Horton TM et al. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. UpToDate, Literature review current through: Jun 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents>

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. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas. Mesilato de Imatinibe

no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portaria-conjunta-no-11-11a-ph-pediatria.pdf>

9. Scheuermann R, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. *Leuk Lymphoma*. 1995;18(5–6):385–97.
10. 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.
11. 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.
12. [Kantarjian H, Stein A, Gökbüget 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.](#)
13. 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.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity: Technology appraisal guidance. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta589.
15. 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.
16. [Pan Canadian Oncology Drug Review \(pCODR\). Blinatumomab \(Blinicyto\) for Acute Lymphoblastic Leukemia \(pediatric\). Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_rec.pdf](#)
17. National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. Blincyto® is indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome negative (Ph-) relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia. Available from: <http://www.ncpe.ie/drugs/blinatumomab-blinicyto/rs>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, o paciente, atualmente com 20 anos de idade, teve diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em 2015. Após tratamento inicial com quimioterapia (protocolo GBTLI2009), ficou em remissão por nove meses. Em 2018, foi diagnosticada recidiva medular e submetido a novo tratamento com quimioterapia (protocolo UK ALLR3), entrando novamente em remissão por 4 meses. Em fevereiro de 2021, foi diagnosticado novamente com recidiva medular e iniciado novo tratamento de indução (protocolo UK ALLR3) com resposta parcial, sem remissão completa. Nesse contexto pleiteia uso de Blinatomumabe, objetivando remissão completa da doença que possibilite posterior transplante de medula óssea.

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). Usualmente 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). 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).

Em linhas gerais, o tratamento envolve a administração de um regime multi fármacos dividido em fases (indução, consolidação e manutenção, ou também descritas somente duas fases como “indução de remissão” e “pós remissão”), e a maioria dos protocolos de tratamento leva de dois a três anos para ser concluída (6). Na etapa de indução busca-se a remissão completa da doença - ou seja, presença de menos de 5% de células imaturas na medula óssea do paciente. A indução dura entre quatro e seis semanas e consiste no uso de quimioterápicos, como a vincristina, antraciclina (doxorrubicina), asparaginase e corticosteróides. Após a fase de indução, sem terapia citotóxica adicional, virtualmente todos os pacientes apresentaram recidiva dentro de algumas semanas ou meses, e portanto essa fase é seguida pelo tratamento pós-remissão, no qual realiza-se a consolidação e a manutenção nos pacientes que atingiram a remissão completa (6). Quando não se detecta a doença por métodos tradicionais (como citologia ou exames de imagem) mas ela é detectável por métodos mais sensíveis (como biologia molecular ou imunofenotipagem), fica definido o quadro de Doença Residual Mínima (DRM) (7). A presença de DRM está associada à pior sobrevida global e pior sobrevida livre de progressão de doença (7).

Após a remissão completa (RC) da doença, inicia-se a terapia de consolidação ou intensificação. A terapia de consolidação geralmente dura de quatro a oito meses, e envolve o uso de fármacos que diferem daqueles usados durante a fase de indução. O objetivo da quimioterapia pós-indução é prevenir o recrescimento leucêmico, reduzir a carga residual do tumor e prevenir o surgimento de resistência aos medicamentos nas células leucêmicas remanescentes. Concluída a fase de consolidação ou intensificação da terapia, os pacientes frequentemente recebem um regime de continuação menos intensivo, e essa fase de tratamento é chamada de quimioterapia de manutenção (6).

O transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) é uma opção aceitável para alguns pacientes com LLA de alto risco. Os padrões de uso do transplante variam entre as instituições e não há consenso quanto à seleção do paciente, momento do transplante e outros aspectos do procedimento. Nenhum ensaio randomizado comparou diretamente o TCTH alogênico com outra terapia pós-remissão para pacientes com LLA, e o impacto do transplante não está bem definido (6). Segundo as diretrizes nacionais, o O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-alo) não é indicado para todos os casos de LLA, mas sim reservado aos pacientes com resposta pobre ao tratamento (persistência de Doença Residual Mínima - DRM) e para resgate de recaídas (8).