

Nota Técnica 88722

Data de conclusão: 05/08/2022 18:32:11

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Garibaldi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 88722

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Biópsia de medula óssea (16/07/2019) compatível com leucemia aguda e estudo de citogenética (16/07/2019) evidenciando clone neoplásico com mutação del(6q) e t(1;19). Após, foi realizada imunofenotipagem para avaliação de doença residual mínima (07/08/2019) com resultado negativo e medulograma (08/08/2019) compatível com remissão morfológica. Nova imunofenotipagem, realizada em 24/04/2020, demonstrou recidiva de leucemia/linfoma linfoblástico B (expressa CD10, CD58, CD19 fraco, CD22 fraco, CD45 fraco, CD81, CD38 e cCD79a fraco). Novo medulograma (24/04/2020) confirmou recidiva da doença.

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: Blinatumumabe de uso contínuo. Aplicar 9 mcg/dia endovenoso (1 ampola/dia), em infusão contínua (IC), do dia 1 ao dia 7, seguido de 28 mcg/dia (3 ampolas/dia) endovenoso em infusão contínua, do dia 8 ao dia 28, no primeiro ciclo, e 28 mcg/dia endovenoso em infusão contínua, do dia 1 ao dia 28, a cada 42 dias, nos ciclos subsequentes. Até conseguir realizar o transplante alogênico de medula óssea (o qual já está em lista de espera).

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: Não possui

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.625,58

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 [\(6–8\)](#). Com isso, induz a morte celular dos clones neoplásicos, o que pode levar ao controle da doença. 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) [\(9\)](#). Os pacientes incluídos apresentavam entre 18 e 80 anos de idade, capacidade funcional ECOG entre 0 e 2. Em acréscimo, a maioria dos pacientes foi refratário 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%).

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, 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.

O blinatumomabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA sob o nome comercial Blyncito® na forma farmacêutica de solução injetável. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 14/05/2020, o preço máximo de venda ao governo (PMVG 18%) de um frasco contendo 38,5 mcg do medicamento era de R\$ 8.625,58. Conforme prescrição

médica, o caso em tela realizará ciclos de 42 dias, a princípio, de forma contínua. Nos primeiros 7 dias do primeiro ciclo, utilizará 9 mcg/dia. A seguir, do dia 8 ao 28, usará 28 mcg/dia ao dia. No primeiro ciclo, serão 651 mcg de blinatumomabe, ou seja, 19 ampolas no valor total de R\$ 163.886,02.

Não foi encontrada razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada para a realidade brasileira. 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, 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, recomendado pelo sistema de saúde britânico apenas mediante reajuste de preço. Estudo dos Estados Unidos, também baseado nos resultados do mesmo estudo, calculou uma RCEI de \$110.108,00 por ano de vida ganho [\(12\)](#).

Estabelecido pelo Ministério da Saúde canadense, 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 [\(13\)](#). Enquanto que para pacientes adultos, diagnosticados com LLA recidivada e previamente manejados com, pelo menos, dois esquemas diferentes de quimioterapia sistêmica o blinatumomabe aparece como uma alternativa adequada mediante a possibilidade de redução de preço.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: BLINATUMOMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de um jovem, de 24 anos de idade, diagnosticado com uma doença de prognóstico reservado. Solicita-se tecnologia com alto grau de evidência sugerindo maiores taxas de remissão completa, bem como aumento de sobrevida global, à elevada razão custo-efetividade incremental (RCEI). A RCEI calcula custo com base no tempo de vida ganho a partir do tratamento. Se considerarmos os 3,7 meses evidenciados em ECR, tem-se um custo inadmissível ao contexto brasileiro atual. Contudo, diante da possibilidade de realização de TMO alogênico em julho deste ano e, com isso, de ganho em sobrevida global, a RCEI torna-se aceitável. Em função de sua importante morbimortalidade, o TMO alogênico é recomendado a pacientes que exauriram outras alternativas terapêuticas. De fato, a mortalidade decorrente do TMO alogênico varia entre 25 e 35% dos pacientes tratados e quando realizado em pacientes diagnosticados com LLA em remissão completa após a segunda recidiva, o TMO alogênico associa-se a sobrevida livre de progressão de doença entre 18 e 45% em três anos [\(2,14–18\)](#). 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? Sim

Justificativa: Com risco potencial de vida

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. Gökbüget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst H-A, Hüttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood J Am Soc Hematol. 2012;120\(10\):2032–41.](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-203241)
- [3. Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults. 2018;](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.1561)
- [4. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia \(ALL\); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109\(3\):944–50.](https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-9445)
- [5. Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN \[Internet\]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf)
- [6. Bargou R, Leo E, Zugmaier G, Klingner M, Goebeler M, Knop S, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. Science. 2008;321\(5891\):974–7.](https://doi.org/10.1126/science.1155747)
- [7. Scheuermann R, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. Leuk Lymphoma. 1995;18\(5–6\):385–97.](https://doi.org/10.1182/leuk.1995.185.385)
- [8. 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.](https://doi.org/10.1046/j.1365-3113.2007.4481935.x)
- [9. 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.](https://doi.org/10.1016/j.nejm.2017.02.017)
- [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 systematic review and meta-analysis. Hematology. 2019;24\(1\):199–207.](https://doi.org/10.1182/ashleap.2019.000001)
- [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](https://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.](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0891-2)
- [13. Pan Canadian Oncology Drug Review \(pCODR\). Blinatumomab \(Blinicyto\) for Ph- ALL.](https://doi.org/10.1177/1740774517708888)
- [14. Doney K, Fisher L, Appelbaum F, Buckner C, Storb R, Singer J, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Multivariate analysis of factors affecting acute graft-versus-host disease, relapse, and relapse-free survival. Bone Marrow Transplant. 1991;7\(6\):453–9.](https://doi.org/10.1182/blood-1991-07-453)

- [15. Forman SJ, Schmidt G, Nademanee A, Amylon M, Chao N, Fahey J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. J Clin Oncol. 1991;9\(9\):1570–4.](#)
- [16. Martino R, Bellido M, Brunet S, Sureda A, Peyret M, Guardia R, et al. Allogeneic or autologous stem cell transplantation following salvage chemotherapy for adults with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant. 1998;21\(10\):1023–7.](#)
- [17. Terwey T, Massenkeil G, Tamm I, Hemmati P, Neuburger S, Martus P, et al. Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy. Bone Marrow Transplant. 2008;42\(12\):791–8.](#)
- [18. Wingard JR, Piantadosi S, Santos GW, Saral R, Vriesendorp HM, Yeager AM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1990;8\(5\):820–30.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora tem 24 anos de idade e em julho de 2019 foi diagnosticada com leucemia linfoblástica aguda (LLA) do tipo B. Logo em seguida, iniciou tratamento quimioterápico (regime denominado HYPER-CVAD, ou seja, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona intercalados com metotrexato e citarabina) com remissão completa da doença. Houve, contudo, recaída precoce. No momento, aguarda em internação hospitalar possibilidade de transplante de medula óssea alogênico em julho. Trata-se, portanto, de um caso de LLA de linhagem B recidivada ou refratária.

Na medula óssea, durante o processo de formação celular, 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).

Em 2020, no Brasil, estima-se que ocorrerão 5.920 novos casos de LLA em homens, o que representará 2,6% do total de cânceres (1). Embora as taxas de remissão completa sejam elevadas, a maioria dos pacientes adultos com LLA apresentará refratariedade após primeira linha de quimioterapia (2,3). Estudo inglês acompanhou 1.372 adultos diagnosticados com LLA de linhagem B (4). Cerca de onze meses após a primeira linha de quimioterapia, 609 (44%) apresentaram LLA refratária. Em dois anos, 81% dos pacientes havia sofrido recidiva. Depois da recidiva, a mediana de sobrevida foi 24 semanas de forma que, em um ano, apenas 22% dos pacientes estavam vivos. Observou-se que pacientes manejados com transplante de medula óssea alogênico após a recidiva apresentaram aumento de sobrevida global quando comparado a pacientes que receberam apenas a quimioterapia (15% vs. 4% em cinco anos; $P < 0.001$).

Atualmente, segundo protocolos internacionais, o objetivo principal da quimioterapia em pacientes com LLA recidivada é atingir remissão completa da doença permitindo ao paciente realizar transplante de medula óssea alogênico (3,5). Blinatumomabe está entre as opções para tratamento quimioterápico. Em processo, frisa-se a importância da realização de quimioterapia com blinatumomabe afim de garantir remissão completa da doença, possibilitando a realização de transplante de medula óssea alogênico (TMO), o que representaria chance de cura da LLA recidiva.