



### NOTA TÉCNICA NÚMERO 47

**Solicitante:** Carlos Augusto Gomes Correia  
Juiz de Direito da 7ª Vara da Fazenda Pública  
da Comarca de Fortaleza

**Número do processo:**

0157468-89.2017.8.06.0001

**Data:** 24/10/2017

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-4
3. Eficácia do medicamento-----	04
4. Evidências científicas-----	05
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	05
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	5-6
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	6
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	6
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	6-7
10. Custo da medicação-----	7
11. Conclusões-----	8
12. Referências-----	9



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Paciente ██████████, 72 anos diagnosticado há 3 anos e 7 meses com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) após tratamento inicial apresentou recidiva da doença com infiltração do SNC (Sistema Nervoso Central) e da medula óssea.

Solicitado o uso do blinatumomabe (Blincyto®) para o tratamento da doença do paciente em questão.

### 2) Considerações teóricas

A leucemia linfocítica aguda (LLA) também chamada leucemia linfoblástica aguda ou linfática aguda é um câncer dos leucócitos caracterizado pela produção maligna de linfócitos imaturos (linfoblastos) na medula óssea.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que em 2016 foram 10.070 novos casos de leucemias no Brasil e o último dado de 2013, aponta que a doença está relacionada a mais de 6 mil mortes por ano.

Adultos com LLA Philadelphia cromossomo-negativo (Ph-) refratária ou recidivada têm um prognóstico ruim. Com o tratamento quimioterápico padrão apenas 20-30% dos pacientes alcançarão a remissão completa e a sobrevida média é de 3 a 6 meses.

O Blincyto® é um medicamento contra o cancer utilizado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, um tipo de cancer do sangue. Na LLA de células B precursoras, determinadas células que originam células B (um tipo de glóbulos brancos) multiplicam-se a uma



rapidez excessiva e, em última análise, estas células anormais substituem as células sanguíneas normais.

O medicamento é utilizado quando os doentes são “negativos para o cromossoma Filadélfia” (Ph-). Isto significa que alguns dos seus genes não sofreram uma mutação que forma um cromossomo especial chamado cromossomo Filadélfia, o qual é encontrado em alguns doentes com LLA.

O blinatumomabe(Blinicyto®) é um medicamento antineoplásico de uso intravenoso hospitalar produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante. BLINCYTO® está indicado para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, cromossomo Filadélfia negativo, quando se verifica uma recaída da LLA ou quando a LLA não respondeu ao tratamento anterior.

Cerca de 12% dos pacientes com LLA tratados com Blincyto® nos ensaios clínicos tinham cerca de 65 anos e apenas 3% tinham 75 anos ou mais. Não houve diferença em segurança e efetividade em relação à pacientes mais jovens tratados com Blincyto®. No entanto, pacientes mais idosos tiveram uma taxa mais elevada de complicações neurológicas incluindo disfunção cognitiva, encefalopatia, confusão e infecções graves. Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade).

A experiência de utilização de BLINCYTO® em doentes com idade  $\geq 75$  anos é limitada. A experiência com blinatumomabe é limitada em doentes com LLA ativa documentada no SNC ou no líquido cefalorraquidiano (LCR). Contudo, têm sido tratados doentes em ensaios clínicos com blinatumomabe após a remoção dos blastos no LCR com terapêutica direcionada para o SNC (tal como quimioterapia intratecal). Assim, quando o LCR estiver livre, pode ser iniciado o tratamento com BLINCYTO®.

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com blinatumomab incluem: infeções (31,7%), eventos neurológicos (16,4%),



neutropenia/neutropenia febril (15,3%), síndrome de liberação de citocinas (0,5%) e síndrome de lise tumoral (0,5%).

As reações adversas mais frequentes foram: reações relacionadas com a perfusão (67,2%), infecções (63,0%), pirexia (59,8%), cefaleias (34,4%), neutropenia febril (28%), edema periférico (25,9%), náuseas (24,3%), hipocalcemia (23,8%), obstipação (20,6%), anemia (20,1%), tosse (18,5%), diarreia (18,0%), tremores (17,5%), neutropenia (17,5%), dor abdominal (16,9%), insônia (15,3%), fadiga (15,3%) e calafrios (15,3%).

### 3) Eficácia do medicamento

O medicamento biotecnológico desenvolvido pela biofarmacêutica Amgen®, blinatumomabe (Blinicyto®) é indicado e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**) para pacientes adultos com leucemia linfoblástica (linfoide) aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia negativo que não responderam bem à primeira linha de tratamento com quimioterapia.

O medicamento Blinatumomabe teve autorização de marketing condicional pela **Comissão Européia** em Novembro de 2015. Tornou-se o primeiro de sua classe aprovado na União Européia para o tratamento de adultos com LLA de cel-B precursora c/ Philadelphia cromossomo-negativo (Ph-) recidivada ou refratária.

O Blinatumomabe também recebeu de forma inusitada pelo **U.S. Food and Drug Administration (FDA)**, a aprovação plena acelerada para o tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em adultos e crianças, cel B precursoras Ph(-)refratária ou recidivada.



#### 4) Evidências científicas

O estudo TOWER, publicado em março deste ano no *New England Journal of Medicine*, demonstrou que Blincyto® (blinatumomabe) quase dobrou a mediana de sobrevida global em pacientes de alto risco com LLA de células B precursoras em comparação com a quimioterapia padrão.

Nesse estudo randomizado fase 3 envolvendo adultos com LLA cel B Ph-negativo refratário ou recidivado, o blinatumomabe resultou em sobrevida geral prolongada em relação à quimioterapia padrão; o risco de morte foi 29% menor, e a duração da sobrevida média foi 3,7 meses maior no grupo que recebeu blinatumomabe do que o grupo que recebeu quimioterapia padrão; proporcionando uma sobrevida global mediana de 7,7 meses para os pacientes versus 4 meses com a quimioterapia padrão.

O estudo ALCANTARA mostrou uma sobrevida geral média de 6,7 meses.

#### 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

A PORTARIA Nº 312, DE 27 DE MARÇO DE 2013 aprova o protocolo de tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia **positivo** de adulto com mesilato de imatinibe.

O SUS não contempla o uso de blinatumomabe.

#### 6) Sobre a liberação pela ANVISA

A aprovação do medicamento foi publicada no Diário Oficial da União de 17 de abril de 2017, e está sob o registro da ANVISA de número 25351.769941/2014-66 04/2022.



A Anvisa liberou o registro do medicamento biológico Blincyto® (blinatumomabe) para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária com cromossomo Philadelphia negativo

#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há até o momento, nenhum relatório de recomendação do uso de blinatumomabe (Blincyto®) no tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS(CONITEC).

#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento blinatumomabe(Blincyto®) **não** faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017).  
A RENAME contempla os medicamentos e insumos disponibilizados no SUS, além de determinados medicamentos de uso hospitalar e outros insumos para saúde.

RENAME 2017 Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (PCDTs) do Ministério da Saúde existe um que contempla a Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia **Positivo** em Adultos - Portaria SAS/MS nº 312 - 27/03/2013.



O medicamento blinatumomabe(Blinicyto®) **não** faz parte de diretriz clínica ou protocolo do MS ou de órgão público.

#### 10) Custo da medicação

O medicamento Blinicyto® não se encontra disponível na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED - Secretaria Executiva (ANVISA) atualizada em 21/07/2017.

O medicamento é importado e fabricado pela AMGEM® a um custo aproximado de US\$ 178.000 (CENTO E SETENTA E OITO MIL DÓLARES).

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$ 450.000,00
Blinicyto®					
	<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo				



## 11) Conclusões

O medicamento prescrito Blincyto® tem benefícios conforme descritos acima e está indicado para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, cromossomo Filadélfia negativo, quando se verifica uma recaída da LLA ou quando a LLA não respondeu ao tratamento anterior. Existem evidências científicas para o seu uso que demonstram uma sobrevida mais longa do que o tratamento quimioterápico usual; o risco de morte foi 29% mais baixo e a sobrevida média de 3,7 meses maior no grupo que usou o blinatumomabe do que no grupo que usou quimioterapia “padrão”. O paciente em questão tem fatores prognósticos desfavoráveis (idoso, encontra-se em estado grave com comprometimento cerebral e medular) e apresentou recidiva após o uso de tratamento quimioterápico anterior; não há possibilidade de sua substituição por outro de mesmo efeito no caso em questão. O medicamento blinatumomabe (Blincyto®) não é fornecido pelo SUS, não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017) nem faz parte de diretriz clínica ou protocolo do Ministério da Saúde ou de outro órgão público.

O Blincyto® é um dos medicamentos anti-neoplásicos de mais alto custo no mercado, sendo disponibilizado pela Amgen® Farmacêutica a um custo entre US\$178.000,00 a US\$180.642,00 os dois ciclos do tratamento (cerca de US\$89.000,00 por ciclo de tratamento).





## 12) Referências

1. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION BLINCYTO® (blinatumomab) Amgen@ Revised: 7/2017
2. Blincyto(blinatumomab).FDA.  
<https://www.drugs.com/pro/blincyto.html>
3. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.
4. Hagop Kantarjian et al.Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47.
5. The TOWER study confirms the efficacy of blinatumomab in r/r Ph-B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Belg J Hematol* 2016;7(4):143-4.
6. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (PCDTs) do Ministério da Saúde:Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo em Adultos - Portaria SAS/MS nº 312 - 27/03/2013.
7. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 125557Orig1s000 CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S).FDA
8. FDA Approves Blincyto for a Type of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).American Cancer Society.2014
9. Acute Myeloid Leukemia in American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia>.