



NOTA TÉCNICA Nº 142

Solicitante: Juiz (a) Dr Francisco Eduardo

Fontenele Batista

Número do processo: 0155934-76.2018.8.06.0001

Data: 17/08/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo da medicação-----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito do uso do medicamento Blinatumumabe (BLINCYTO) para paciente de 01 ano e 07 meses com diagnóstico de leucemia linfóide aguda que teve recidiva após protocolo GBTLI-LLA. Foi relatado que a autora inicialmente teve resposta positiva ao tratamento, mas em novembro de 2017 apresentou recidiva medular com 46% de blastos. A requerente juntou aos autos mielograma e relatou que foi submetida a um novo esquema quimioterápico, em dois ciclos. Apesar de seguir todos os protocolos disponíveis no SUS, em junho do corrente ano, apresentou nova recidiva, mas com grandes chances de cura se conseguisse doador compatível para realização de transplante de medula óssea – TMO.

MEDICAÇÃO DEMANDADA: Blinatumumabe (BLINCYTO)

1) Considerações teóricas

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia maligna resultante da proliferação clonal e acúmulo de células que exibem marcadores celulares associados aos estágios precoces de maturação linfóide. Os blastos se acumulam na medula óssea (MO) e substituem a população normal da mesma. É a neoplasia mais freqüente na infância, correspondendo a 30-35% dos casos de câncer neste segmento. Seu pico de incidência ocorre entre 2 e 5 anos de idade, sendo quatro vezes mais freqüente que a leucemia mielóide aguda (LMA).

Sua etiologia permanece desconhecida, porém alguns fatores de risco têm sido associados a esta patologia. A radiação ionizante, produtos químicos diversos e imunodeficiências também são fatores leucemogênicos. Além

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



dos fatores de riscos ambientais, algumas anomalias cromossômicas constitucionais (fatores genéticos) estão associadas a uma maior susceptibilidade à LLA e LMA, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi e ataxia-telangiectasia . Polimorfismos genéticos também estão envolvidos na susceptibilidade às leucemias.

Atualmente as taxas de sobrevida em cinco anos das crianças com LLA é de aproximadamente 80%, mas que o número absoluto de crianças que morrem representa uma grande parcela do total de óbitos infantis por câncer (1) e a morbidade decorrente do tratamento da LLA pode deixar seqüelas em pessoas que têm uma grande expectativa de vida. Aproximadamente 10 a 15 por cento das crianças falham no tratamento inicial da LLA, mas as taxas de recaída são substancialmente mais altas (25 a 30 por cento) em certos subgrupos de alto risco

2) Eficácia do medicamento e evidências científicas

Blinatumomabe é um anticorpo bispecífico ativador das células T (BiTE®) que se liga especificamente ao CD19 expresso na superfície das células de origem da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Ele ativa as células T endógenas conectando o CD3 no complexo do receptor de células T (TCR) com o CD19 nas células B benignas e malignas. A atividade antitumoral da imunoterapia com blinatumomabe não é dependente das células T contendo um TCR específico ou de antígenos peptídicos apresentados pelas células cancerosas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) das células-alvo. Blinatumomabe medeia a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação quanto as que estão em repouso. Blinatumomabe é associado com regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de



citocinas inflamatórias, e proliferação de células T, e resulta na eliminação de células CD19+.

Sua eficácia na LLA em crianças já foi relatada em diversos artigos científicos e um estudo de fase 3 em adultos com LLA-B recaída ou refratária, blinatumomab foi superior à quimioterapia em relação à sobrevida global (OS), livre de eventos sobrevivência (EFS), e taxa de remissão completa (CR). O blinatumomab também é eficaz na erradicação da doença residual mensurável (MRD; também referida como doença residual mínima) em adultos com LLA pré-B recidivada.

Na Leucemia Linfoblástica Aguda em Pacientes Pediátricos, no Estudo 7, a segurança e a eficácia de BLINCYTO foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único em 93 pacientes com LLA de precursores de linhagem de células B recidivada ou refratária (segunda ou posterior recidiva da medula óssea, qualquer recidiva de medula após TCTH alogênico ou refratária a outros tratamentos, com > 25% de blastos na medula óssea). BLINCYTO foi administrado na forma de infusão intravenosa contínua em doses de 5 a 30 mcg/m² /dia. A dose recomendada para este estudo foi determinada como sendo de 5 mcg/m² /dia nos Dias 1 a 7 e 15 mcg/m² /dia nos Dias 8 a 28 para o ciclo 1, e 15 mcg/m² /dia nos Dias 1 a 28 para os ciclos subsequentes. O ajuste de dose foi possível em caso de eventos adversos. Os pacientes que responderam a BLINCYTO, mas posteriormente recidivaram tiveram a opção de serem tratados novamente com BLINCYTO. A população tratada incluiu 70 pacientes que receberam pelo menos 1 infusão de BLINCYTO na dose recomendada; a mediana do número de ciclos de tratamento foi 1 (variação: 1 a 5). Entre os pacientes tratados, a mediana da idade foi de 8 anos (variação: 7 meses a 17 anos), 40 dos 70 (57,1%) foram submetidos a TCTH alogênico antes de receber BLINCYTO, e 39 dos 70 (55,7%) apresentaram doença refratária. A maioria dos pacientes apresentou uma carga tumoral elevada (≥ 50% de blastos leucêmicos na medula óssea) na visita basal com uma mediana de 75,5% de blastos na medula óssea. O desfecho primário foi a taxa de medula óssea M1 (≤ 5% de blastos na medula óssea) sem a evidência de blastos circulantes ou doença extramedular nos primeiros 2 ciclos de tratamento com BLINCYTO. Vinte e sete dos 70 pacientes (38,6%) atingiram o desfecho primário. Treze dos 27

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



pacientes (48,1%) que atingiram o desfecho primário receberam TCTH alogênico. Vinte e três dos 70 (32,9%) pacientes atingiram RC/RCh* nos primeiros 2 ciclos de tratamento, com 17 dos 23 (73,9%) ocorrendo no ciclo 1 de tratamento. Quatro pacientes atingiram medula óssea M1, mas não atenderam aos critérios de recuperação sanguínea periférica para RC ou RCh* , 2 pacientes (2,9%) atingiram medula óssea hipoplásica ou aplásica sem blasto e 4 (5,7%) atingiram remissão parcial. Onze dos 23 pacientes (47,8%) que atingiram RC/RCh* receberam um TCTH alogênico. O RC/RCh* para pacientes menores de 2 anos de idade foi de 50% (5/10), para pacientes de 2 a 6 anos foi de 35,0% (7/20) e para pacientes com 7 a 17 anos foi de 27,5% (11/40).

Em um estudo onde os pacientes relatados foram tratados entre agosto de 2008 e dezembro de 2011, e foram registrados com as autoridades locais do Hospital Infantil da Universidade de Tuebingen, na Alemanha a abordagem de tratamento com blinatumomab na coorte de 09 pacientes em uso compassivo, demonstrou que o blinatumomab é um tratamento inovador e eficaz para pacientes pediátricos que sofrem de LLA de precursores da linhagem B em recaída. A experiência deste tratamento para uso compassivo está de acordo com os dados convincentes adquiridos em pacientes adultos. Seis dos 9 pacientes obtiveram remissão completa após o tratamento com blinatumomab, independentemente da carga de leucemia antes do início da terapia. Houve boa resposta primária com a indução de remissão completa da DRM pelo blinatumomab. É notável que em 2 pacientes com não-resposta primária, o tratamento quimioterápico adicional após os cursos iniciais de blinatumomab resultou em uma resposta secundária

Em um artigo de revisão demonstrou que Blinatumomab promoveu taxas de resposta encorajadoras em pacientes com DRM positivo em LLA recidivada/refratária adultos cromossomo Filadélfia positivo e negativo, assim como em crianças. O blinatumomab tem um perfil de segurança favorável, embora possam ocorrer eventos reversíveis do SNC e síndrome de liberação de citocinas. Ensaio em curso na ALL incorporam blinatumomab na terapia de primeira linha das Leucemias de células precursoras B em combinação com quimioterapia, terapias alvo e outras imunoterapias com o objetivo de aumentar a profundidade da remissão e diminuir a probabilidade de recaída.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



3) **Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

O tratamento de pacientes com leucemia linfoblástica aguda infantil pelo SUS, que são autorizados via APAC, e apesar de não haver diretrizes específicas publicadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) do Ministério da Saúde, os protocolos utilizados são baseados em protocolos internacionais ou nacionais utilizando medicações de comprovada eficácia que significam boas taxas de resposta com remissão da doença e cura na maioria dos casos.

4) **Sobre o registro pela ANVISA.**

Blinatumomab (Blynicyto) foi registrado na ANVISA em 17/04/2017 com Número de registro: 25351.769941/2014-66 04/2022 e teve sua última bula revisada em 26/02/2018 quando houve ampliação de uso.

5) **Sobre a incorporação pela CONITEC**

Não há registro da avaliação de incorporação de Blinatumumabe (BLINCYTO) pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

6) **Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) do Ministério da Saúde não especifica tratamento para leucemia linfoblástica da criança, ficando a critério de cada instituição seguir protocolos clínicos já estabelecidos ou formular o seu próprio com bases em critérios pré-estabelecidos pela literatura médica e comunidade científica além dos órgãos reguladores.

7) **Custo da medicação**



Tabela de preços do medicamento – Blinatumomab (Blynicyto®)	
Posologia – Conforme descrito, pelo seu peso e idade, a criança usaria o total de 30 ampolas.	
PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO Blynicyto® (AMGEN BIOTECNOLOGIA) 38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL 10 ML	
Preço máximo ao governo – R\$ 8.351,40	Custo médio estimado do tratamento (30 ampolas) – R\$ 250.542,00

Medicamento --	Tabela de preços do medicamento – Blinatumomab (Blynicyto®)			
	Posologia – Conforme descrito, pelo seu peso e idade, a criança usaria o total de 30 ampolas.			
	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO Blynicyto® (AMGEN BIOTECNOLOGIA) 38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL 10 ML			
	PMC ICMS 18%	PMVG ICMS 18%	Custo médio estimado do tratamento (30 ampolas)	Custo global médio do tratamento anual (12 meses)
-----	\$ 8.351,40	R\$ R\$ 250.542,00	-----	
PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. OBS: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. TABELA CMED – Atualizada em 10/08/2018				

8) Esclarecimentos

a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora?

- Quimioterapia combinada e transplante de medula óssea



b) O fármaco é indicado para tratamento em crianças e, no caso, seria indicado para o tratamento da autora?

- Sim

c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga, e qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Aplica-se especificamente ao caso da autora?

- Sim, há estudos que comprovam a eficácia da droga blinatumomab para cura em crianças com LLA de células B recidivadas/refratárias com diferentes taxas de resposta a longo prazo (aumento da sobrevida global) que mudam de acordo com algumas variáveis. No caso da autora por considerar-se de criança refratária a três tratamentos convencionais prévios o uso do blinatumomabe está indicado baseado em literatura científica atual.

d) Existem outras drogas similares? (Comparativo de preços? Aprovada pela ANVISA? Medicamento incorporado ao SUS?)

- Não existem atualmente drogas similares a essa **disponibilizadas** pelo SUS.

e) O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no País ou depende de importação?

- O medicamento Blincyto® é fabricado na Alemanha e importado pela AMGEM® com sede no Brasil. Sua comercialização no Brasil já é regulamentada pela **ANVISA**.

f) Qual prazo necessário para seu fornecimento?

- O prazo seria imediato, pois se trata de uma doença grave em atividade, com risco de vida, de acordo com laudo médico emitido.

g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação a este caso?

-Não

h) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido



judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

- Sim

i) No caso da parte autora, qual o procedimento para a realização do transplante de medula óssea (ver laudo médico)?

- O transplante de medula óssea deve ser realizado com a paciente em remissão da doença (LLA), o que pode ser alcançado com o uso da medicação solicitada. Quando o transplante é feito na vigência de doença em atividade as chances de morbimortalidade são muito altas o que praticamente inviabiliza o procedimento.

j) Qual a importância do medicamento em questão para a realização do transplante mencionado?

- Possibilita controle da doença com remissão (resposta) evidenciado pela ausência de blastos na medula óssea e DRM negativo e cura.

9) Conclusões

Considerando se tratar de doença grave e ameaçadora de vida em atividade, a solicitação da medicação está baseada em literatura médica internacional atualizada, não há no SUS no momento outra possibilidade terapêutica disponível para o caso, vejo como procedente o pedido de liberação de blinatumomabe (Blincyto) para a requerente.

10) Referências

1. Pediatric Posttransplant Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Shows Durable Remission By Therapy With The T-Cell Engaging Bispecific antibody Blinatumomab. Patrick Schlegel, Peter Lang, Gerhard Zugmaier, Martin Ebinger, Hermann Kreyenberg, Kai-Erik Witte, Judith Feucht, Matthias Pfeiffer, Heiko-Manuel Teltschik, Christina Kyzirakos, Tobias Feuchtinger, Rupert Handgretinger. Haematologica July 2014 99: 1212-1219; **Doi:**10.3324/haematol.2013.100073



2. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
3. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
4. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation . three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. [Handgretinger R, Zugmaier G, Henze G, Kreyenberg H, Lang P, von Stackelberg A.](#) Leukemia 2011 Jan; 25(1): 181-4. doi: 10.1038/leu.2010.239. Epub 2010 Oct 14.
5. 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.
6. Center for Drug Evaluation and Research Application Number: 125557orig1s000 clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s).
7. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia Hagop Kantarjian, M.D., Anthony Stein, M.D., Nicola Gökbuget, M.D., Adele Kiel- ding, M.B., B.S., Ph.D., Andre C. Schuh, M.D., Josep-Maria Ribera, M.D., Ph.D., Andrew Wei, M.B., B.S., Ph.D., Hervé Dombret, M.D., Robin Foà, M.D., Renato Bassan, M.D., Önder Arslan, M.D., Miguel A. Sanz, M.D., Ph.D., N Engl J Med 2017; 376:836-847 DOI: 10.1056/NEJMoa1609783