



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 399

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana  
15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0220012-11.2020.8.06.0001

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:**

31/03/2020

**Data do Parecer:** 01/04/2020

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	4
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	5
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
8. Custo do tratamento -----	7
9. Conclusões -----	7
10. Sobre as perguntas formuladas -----	8
11. Referências -----	10



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento blinatomumabe (Blinicyto®) para paciente de 22 anos com leucemia linfocítica aguda cromossomo Philadelphia-negativo que teve recidiva após tratamento inicial com o protocolo CALGB (daunorrubicina, vincristina, prednisona e pegaspargase) e após terapia de resgate com o regime FLAG-IDA (fludarabina, citarabina e idarrubicina). Em caso de resposta a eventual tratamento com blinatomumabe, seria considerada a realização de transplante alogênico de medula óssea como terapia de consolidação.

### 2) Considerações teóricas

A leucemia é uma doença maligna que se caracteriza pelo acúmulo de células anormais na medula óssea, a estrutura responsável pela fabricação das células sanguíneas. As células de defesa (leucócitos) que ainda não atingiram sua maturidade sofrem mutações genéticas e se transformam em células malignas, passando a multiplicar-se rapidamente e a evadir-se dos mecanismos de morte celular. Essas células leucêmicas acumulam-se na medula óssea e substituem o tecido hematopoietico normal, trazendo complicações como queda da imunidade, infecções de repetição, sangramentos secundários à queda da contagem de plaquetas e anemia severa.

A leucemia linfocítica aguda (LLA), também chamada leucemia linfoblástica aguda, é uma variedade de leucemia resultante da proliferação clonal de células associadas aos estágios precoces de maturação linfoide. Dois tipos de LLA se destacam: a LLA cromossomo Philadelphia-positivo, que compreende um quarto dos casos em adultos e na qual se identifica uma translocação cromossômica específica entre os cromossomos 9 e 22; e a LLA cromossomo Philadelphia-negativo, que prescinde da translocação citada.

Considerando todos os tipos de leucemia, a estimativa é de 10.810 casos novos para cada ano do triênio 2020-2022, de acordo com as projeções do Instituto Nacional



do Câncer (INCA). Estima-se um total de mais de 6 mil mortes/ano secundárias à neoplasia. Estatísticas dos EUA indicam que a LLA compreende 20% do total de leucemias em adultos. Não há, porém, dados oficiais específicos sobre a incidência da LLA no Brasil.

A LLA cromossomo Philadelphia-negativo é uma doença grave. De forma geral, cerca de 40% dos pacientes têm sobrevida em cinco anos, mas diversos fatores prognósticos, como maior idade e alta contagem leucocitária, podem reduzir a perspectiva de controle em longo prazo.

A parte autora tem uma doença de prognóstico particularmente ruim, devido à refratariedade identificada após dois protocolos de quimioterapia. Após uma primeira recidiva, cerca de 30% dos pacientes atingirão resposta completa com a terapia de segunda linha, e a sobrevida mediana é de apenas 4,5 a 6,0 meses. Após uma segunda recidiva, condição em que o reclamante se encontra, os resultados esperados são ainda inferiores, e o risco de óbito em curto prazo passa a ser muito elevado.

Nesse cenário de refratariedade, historicamente se considera a possibilidade de se instituir nova linha de quimioterapia. Contudo, os maus resultados obtidos, especialmente nos doentes com falha precoce à quimioterapia anterior, fizeram com que novas estratégias fossem pesquisadas. Atualmente, as diretrizes internacionais recomendam que, quando disponível, imunoterapia seja utilizada em substituição à quimioterapia, com drogas como blinatumomabe (ver abaixo) e inotuzumabe.

Transplante alogênico de medula óssea é uma ferramenta importante em pacientes com LLA refratária. Nesse grupo de pacientes, o transplante está associado a taxa de sobrevida livre de leucemia em três anos de 12% a 23%, o que é claramente superior ao encontrado com quimioterapia exclusiva. No entanto, a indicação do transplante em um cenário de doença fora de controle está associada a resultados oncológicos muito ruins, motivo pelo qual essa abordagem não é considerada no manejo atual da doença da parte autora. A citorredução da neoplasia com terapia sistêmica seguida por transplante alogênico subsequente é uma estratégia que permite sobrevida em longo prazo a alguns doentes com LLA resistente ao tratamento convencional.



### 3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O blinatumomabe (Blinicyto®) é um anticorpo monoclonal que habilita linfócitos T CD3-positivos a reconhecer e eliminar blastos de LLA CD19-positivos. O imunoterápico é indicado para o tratamento de pacientes com LLA de linhagem B recidivada ou refratária, como no caso do reclamante, ou para o tratamento de adultos com LLA de células B com doença residual mínima positiva após remissão clínica completa.

O estudo de fase 3 que validou o emprego do blinatumomabe em pacientes com LLA recidivada incluiu 405 doentes com mais de 18 anos de idade, dos quais 33% encontravam-se em segunda recidiva ou superior. Pacientes com perfil similar ao do reclamante foram, portanto, representados no estudo clínico. Os doentes foram tratados de forma aleatorizada com blinatumomabe ou com quimioterapia convencional. Observou-se um aumento estatisticamente significativo de sobrevida mediana de 4,0 meses para 7,7 meses com o uso da droga experimental. Pacientes que se apresentavam em segunda recidiva tiveram benefício similar ao obtido por pacientes em primeira recidiva, com redução do risco de morte em aproximadamente 40% em ambos os subgrupos.

Outros desfechos encontrados pelos autores incluíram um aumento da taxa de remissão em 12 semanas de 16% para 34% e um aumento na taxa de sobrevida livre de eventos em seis meses de 12% para 31% com o uso de blinatumomabe. A duração mediana da remissão foi de 7,3 meses no braço experimental, em comparação com 4,6 meses no braço com quimioterapia convencional. A qualidade de vida foi superior nos pacientes tratados com blinatumomabe. Em ambos os grupos, um total de 24% dos pacientes veio a ser submetido a transplante alogênico de medula subsequente.

Os eventos adversos de graus 3 ou superior mais comuns entre os pacientes tratados com blinatumomabe foram: infecções (34%), neutropenia (28%), elevação de enzimas hepáticas (13%), eventos neurológicos (9%), síndrome de liberação de citocinas (5%) e reação infusional (3%). Os investigadores encontraram mortes



atribuídas à terapia em 3% dos pacientes tratados com blinatumomabe e em 2% dos pacientes tratados com quimioterapia convencional. De forma geral, as reações adversas mais frequentes foram: reações relacionadas com a infusão (67%), infecções (63%), febre (60%), cefaleia (34%), neutropenia febril (28%), edema periférico (26%), náusea (24%), hipocalcemia (24%), constipação (21%) e anemia (20%).

Em estudo menor, com 36 pacientes, porém com tempo de seguimento mais longo (mediana de 30,2 meses), a sobrevida mediana dos pacientes tratados com blinatumomabe foi de 13,0 meses. Destaca-se que que 10 dos indivíduos incluídos, ou 28% do total, estavam vivos após 30 meses.

As evidências clínicas de atividade do blinatumomabe levaram à aprovação da droga para o tratamento de LLA de células-B precursoras cromossomo Philadelphia-negativo recidivada ou refratária pelo Agência Europeia de Medicamentos, pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e pela ANVISA no Brasil (ver abaixo).

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	BLINCYTO®
Princípio ativo	blinatumomabe
Registro ANVISA	102440011
Vencimento do registro	04/2027*
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico	Não
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 38,5 mcg. Uso intravenoso
Laboratório	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária.</li> <li>• Tratamento de adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa.</li> </ul>

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

nat.ceara@tjce.jus.br



\*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351769941201466/?substancia=25724&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 01 Abr 2020)

## **5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)**

Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação do blinatumomabe para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC (Última atualização: 20 de março de 2020, 16h48; <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#B>).

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

No site da CONITEC consta publicação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia Positivo – Adultos, regulamentada por meio da Portaria SAS/MS nº 312, de 27 de março de 2013, publicada em 28/03/2013. Na ocasião, o uso do medicamento blinatumomabe não foi citado. De acordo com o site da CONITEC, a referida DDT está em processo de atualização (última atualização: 28 de fevereiro de 2020, 15h20; <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>). A CONITEC não publicou DDT da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia-Negativo, doença que acomete a parte autora.

## **7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

O medicamento blinatumomabe não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

É importante salientar que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos.

O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos ou esquemas terapêuticos, mas sim a situações tumorais e a indicações de tratamento especificadas em cada procedimento descrito (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

## 8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 02/03/2020.

BLINATUMOMABE	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento 1º ciclo <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento 2º ciclo <sup>§</sup>
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>BLINCYTO 38,5 MCG</b> PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML	8.613,86	11.555,19 <sup>α</sup>	6.883,34	240.916,90	192.733,52

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

\*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

<sup>α</sup>Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

<sup>§</sup>O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

## 9) Conclusões

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

nat.ceara@tjce.jus.br



A parte autora é portadora de LLA refratária a duas linhas de quimioterapia, o que lhe confere um prognóstico reservado. Com uma eventual nova linha de quimioterapia convencional, a sobrevida mediana estimada seria de apenas 4,0 meses. O tratamento com blinatumomabe aumenta modestamente a sobrevida mediana de 4,0 meses para 7,7 meses, além de melhorar desfechos secundários, incluindo qualidade de vida. A taxa de remissão em 12 semanas aumenta de 12% a 34% com o uso da droga, o que resulta em maior probabilidade de o paciente se tornar candidato a consolidação subsequente com transplante alogênico de medula óssea. Caso o paciente venha a realizar um transplante medular, sua sobrevida em longo prazo passaria de desprezível para aproximadamente 20%. O custo do tratamento proposto pelo médico assistente, com dois ciclos de blinatumomabe, seria de R\$ 433.650,42. O blinatumomabe não é fornecido pelo SUS, não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) nem faz parte de diretriz clínica ou protocolo do Ministério da Saúde ou de outro órgão público.

#### **10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:**

**a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura? OU o medicamento funciona apenas como paliativo? Há contraindicação para algum tipo de paciente?**

**Resposta:** Sim, há evidência científica de eficácia. A sobrevida mediana dos pacientes que usam a droga é de apenas 7,0 meses, o que indica que, para a maior parte dos doentes, o tratamento é um paliativo. Contudo, cerca de um quarto dos pacientes que usam o blinatumomabe torna-se candidato à realização de transplante alogênico, que, por sua vez, está associado a sobrevida em longo prazo em cerca de 20% dos casos. A única contraindicação especificada pelo fabricante é a existência de hipersensibilidade conhecida ao blinatumomabe ou a qualquer componente da fórmula do produto.





**b) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido voluntariamente pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?**

**Resposta:** Não. Na indisponibilidade do blinatumumabe, a equipe médica assistente avaliará a possibilidade de o paciente se submeter a quimioterapia de terceira linha, a depender de sua condição clínica e da eficácia obtida com as terapias anteriores. Contudo, os resultados são inferiores e a expectativa de sobrevida em longo prazo com quimioterapia convencional é desprezível.

**c) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame, considerando o fato de que o autor alega padecer de LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA?**

**Resposta:** Não.

**d) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?**

**Resposta:** O medicamento blinatumumabe, cujo nome comercial é BLINCYTO®, possui registro na ANVISA sob número 102440011, porém não é disponibilizado pelo SUS. No momento, não existe medicamento genérico ou similar que o substitua.

**e) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?**

**Resposta:** Como citado anteriormente, na indisponibilidade do blinatumumabe, a equipe médica assistente avaliará a possibilidade de o paciente se submeter a quimioterapia de terceira linha, a depender de sua condição clínica e da eficácia obtida com as terapias anteriores. Contudo, os resultados são inferiores e a expectativa de sobrevida em longo prazo com quimioterapia convencional é desprezível.

**f) Existem outros fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenham registro na ANVISA?**

É aprovado pela ANVISA o medicamento inotuzumabe ozogamicina, igualmente indicado para tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B



precursoras, recidivada ou refratária, CD22 positivo. O medicamento não é disponibilizado pelo SUS e tem faixa de preço similar à do blinatumomabe.

**g) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?**

**Resposta:** 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?**

**Resposta:** É possível afirmar que a medicação aumenta, ainda que modestamente, a sobrevida mediana dos pacientes, e que permite, em uma pequena fração, sobrevida prolongada após a realização de transplante alogênico.

## 11) Referências

1. American Cancer Society. Acute Myeloid Leukemia. In: [cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia](https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia). Acessado em 02 de abril de 2020.
2. Besponso (inotuzumab ozogamicin): Highlights of prescribing information. In: <https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/besponso>. Acessado em 01 de abril de 2020.
3. Blyncito (blinatumomabe): highlights of prescribing information.: In: [https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/blincyto/blincyto\\_pi\\_hcp\\_english.pdf](https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/blincyto/blincyto_pi_hcp_english.pdf). Acessado em 02 de abril de 2020.
4. Brasil. Agência Nacional DE Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Disponível em:



[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA\\_CONFORMIDAD E\\_2020\\_03\\_v1.pdf/7088e4c9-7cee-4787-8ffe-c56b48fe78e2](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA_CONFORMIDAD E_2020_03_v1.pdf/7088e4c9-7cee-4787-8ffe-c56b48fe78e2). Acessado em 01 de abril de 2020.

5. Brasil. Agência Nacional DE Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA\\_CONFORMIDAD E\\_GOV\\_2020\\_03\\_v1.pdf/8960e71b-560b-4d06-b0cc-a5c866d8f565](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA_CONFORMIDAD E_GOV_2020_03_v1.pdf/8960e71b-560b-4d06-b0cc-a5c866d8f565). Acessado em 01 de abril de 2020.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo - Adultos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – março/2013. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tratamento\\_LeucemiaLinfoblastica Aguda-Adulto.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tratamento_LeucemiaLinfoblastica Aguda-Adulto.pdf). Acessado em 01 de abril de 2020.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
8. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836–847.
9. Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults. In: [uptodate.com](http://uptodate.com). Acessado em 01 de abril de 2020.
10. NCCN Guidelines Version 1.2020. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: [nccn.org](http://nccn.org). Acessado em 01 de abril de 2020.
11. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acessado em 01 de abril de 2020.
12. Zugmaier G, Gökbüget N, Klinger M, et al. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* 2015; 126(24):2578–2584.