

Nota Técnica NATS_CFT 39 /2021

Data: 25/05/2021

Tecnologia em Avaliação: Blinatumomab para Leucemia Linfocítica aguda pré B Ph negativo com falha indutória/recidivada

Sumário

| | |
|--|---|
| 1. Demanda..... | 1 |
| 2. Contexto | 1 |
| 3. Pergunta estruturada | 1 |
| 4. Descrição da tecnologia solicitada..... | 2 |
| 5. Regulação sanitária | 4 |
| 6. Evidência enviadas para justificar a prescrição do blinatumomab | 5 |
| 7. Custo | 6 |
| 8. Busca da evidência realizada pelo NATS | 7 |
| 8. Considerações/Recomendação | 7 |
| 9. Referências | 8 |

1. Demanda

Avaliação da eficácia e segurança do blinatumomab para Leucemia Linfocítica aguda pré B Ph negativo com falha indutória/recidivada

2. Contexto

3. Pergunta estruturada

Paciente – com leucemia linfoblástica aguda, recidivada ou refratária

Intervenção – Blinatumomab

Comparador – Quimioterapia (seguida de TCH alogênico ou não) ou melhor cuidado de suporte

Outcome (desfecho) – aumento de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e melhora da qualidade de vida

Pergunta descritiva: O blinatumomab é efetivo e seguro quando comparado aos esquemas sem blinatumomab no tratamento leucemia linfoblástica aguda recidivada, em pacientes candidatos ao TMO?

4. Descrição da tecnologia solicitada

O blinatumomabe¹ 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. O 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.

O 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+.

BLINCYTO[®]

blinatumomabe

APRESENTAÇÃO

Cada frasco-ampola contém: 12,5 mcg/mL *Após a reconstituição com 3 mL de Água Estéril para Injetáveis sem conservantes, o volume total resultante de solução reconstituída é de 3,1 mL e cada mL contém 12,5 mcg de blinatumomabe.

Pó liofilizado para solução injetável de 38,5 mcg. Cada embalagem contém 1 frasco-ampola e 1 frasco-ampola de 10 mL de Solução Estabilizante IV.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Indicação de bula ANVISA

INDICAÇÕES

BLINCYTO® é indicado para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária.

BLINCYTO® é indicado para o tratamento de adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa.

ⁱ <https://www.spharmus.com.br/wp-content/uploads/2019/10/blincyto.pdf>. Acesso em 26/03/2021

Sobre a doença ¹:

As neoplasias linfoblásticas são classificadas com base na linhagem de células B versus células T : leucemia / linfoma linfoblástico B (LLA-B / LBL) ou leucemia / linfoma linfoblástico T (T-ALL / LBL).

Leucemia e linfoma são apresentações clínicas sobrepostas da mesma doença, o diagnóstico e a classificação não fazem distinção entre essas entidades.

A incidência anual estimada de leucemia linfoblástica aguda (LLA) em todo o mundo é de 1 a 5 casos / 100.000 habitantes, e mais de dois terços dos casos de LLA são fenótipo de células B.

A LLA-B / LBL é principalmente uma doença de crianças, com três quartos dos casos ocorrendo em crianças <6 anos de idade, há um segundo pico de incidência em adultos > 60 anos.

A causa da LLA-B / LBL é desconhecida, mas pode estar associada à radiação ionizante e / ou a agentes infecciosos ainda não identificados. A LLA familiar verdadeira é rara, embora tenha sido associada a mutações hereditárias de PAX5, ETV6 e TP53. Há um aumento da incidência de LLA-B em crianças com síndrome de Down e outros distúrbios constitucionais. A LLA-B também está associada a certos polimorfismos de nucleotídeo único em genes específicos, incluindo GATA3, ARID5B, IKZF1, CEBPE e CDKN2A / B.

DOENÇA RECIDIVADA:

Aproximadamente 10 a 15 por cento das crianças recidivam com o tratamento inicial de LLA / LBL, mas as taxas de recidiva são substancialmente mais altas (25 a 30 por cento) em certos subgrupos de alto risco.

Pacientes com LLA / LBL recidivante requerem terapia de reindução agressiva e intensificação, frequentemente usando agentes não administrados no protocolo de tratamento original. Pacientes com LLA / LBL de alto risco, como aqueles com altas contagens iniciais de leucócitos ou crianças com mais de 10 anos de idade, muitas vezes não respondem bem ao tratamento com quimioterapia adicional isolada. Pacientes com recidiva em sistema nervoso central (SNC) ou recidiva testicular requerem radioterapia em algum momento durante o programa de terapia de resgate [127].

Não há consenso sobre o manejo ideal de LLA / LBL recidivante, várias abordagens de quimioterapia e imunoterapia mostram-se promissoras nesse cenário, mas não há estudos prospectivos randomizados que as compararam diretamente. Estudos retrospectivos de LLA / LBL recidivantes são difíceis de comparar devido às populações heterogêneas de pacientes.

A seleção da terapia é influenciada pelas características da leucemia recidivante (por exemplo, imunofenótipo), agentes disponíveis e experiência institucional e / ou médica. Como exemplos, alguns agentes imunoterapêuticos estão disponíveis apenas em instituições com recursos e experiência para sua administração e gerenciamento de complicações relacionadas ao tratamento.

5. Regulação sanitária

O medicamento tem registro na ANVISA: 102440011– válido até 04/2027

A aprovação do medicamento foi publicada no Diário Oficial da União de 17 de abril de 2017, registro ANVISA 102440011 válido até 04/2027. Em 2018 o uso foi ampliado para o tratamento de crianças e adolescentes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), refratária ou recidivada (Número de registro: 25351.769941/2014-66 04/2022)

Incorporação pela CONITEC

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

Fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento blinatumomabe não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020). A RENAME contempla os medicamentos e insumos disponibilizados no SUS, além de determinados medicamentos de uso hospitalar e outros insumos para saúde.

Protocolo do Ministério da Saúde

Dentre os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia do Ministério da Saúde há o protocolo de “TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE” publicado através da Portaria nº 115, de 10 de fevereiro de 2012, porém se refere apenas ao uso de Imatinibe.

6. Evidência enviadas para justificar a prescrição do blinatumomab

Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. *JAMA*. 2021;325(9):843–854.

3

Ensaio clínico randomizado, fase 3, multicêntrico com objetivo de avaliar a sobrevida livre de eventos em crianças com LLA-B em primeira recidiva de alto risco após um terceiro curso de consolidação com blinatumomabe vs quimioterapia de consolidação antes do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas.

Foram incluídas crianças maiores de 28 dias e menores de 18 anos em primeira recidiva LLA – B, de com alto risco, em remissão morfológica completa (medula M1, <5% de blastos) ou com medula M2 (blastos 5% e <25%) .

Os pacientes foram randomizados para receber 1 ciclo de blinatumomabe (n = 54) 15 µg /m²/ d por 4 semanas, em infusão intravenosa contínua ou quimioterapia convencional (n = 54) para a terceira consolidação.

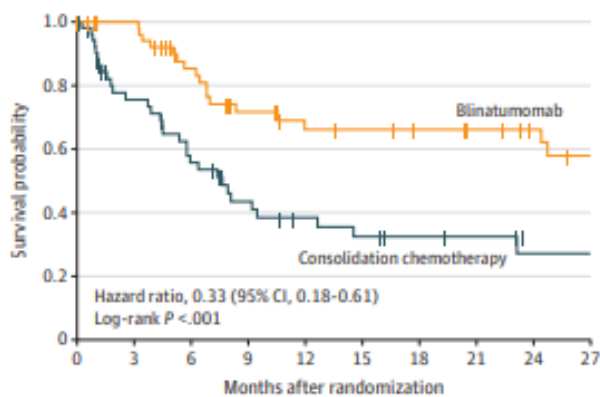
Desfecho primário avaliado: sobrevida livre de eventos (recidiva, morte, segunda malignidade ou falha em atingir a remissão completa). Desfecho secundário: sobrevida global, doença residual mínima e incidência de eventos adversos.

Um total de 108 pacientes foram randomizados, idade mediana, 5,0 anos , 51,9% meninas; 97,2% com medula M1. Após uma mediana de 22,4 meses de acompanhamento a incidência de eventos nos grupos de blinatumomabe vs quimioterapia de consolidação foi de 31% vs 57% (P <0,001; razão de risco [HR], 0,33 [IC 95%, 0,18-0,61]). Ocorreu 8 óbitos em pacientes no grupo blinatumomabe (14,8%) e 16 no grupo de quimioterapia convencional (29,6%).

A remissão da doença foi observada em mais pacientes no grupo do blinatumomabe vs grupo de quimioterapia (90% [44/49] vs 54% [26/48]; diferença de 35,6% [IC de 95%,15,6% -52,5%]). Nenhum evento adverso fatal foi relatado. No grupo do blinatumomab a incidência de eventos adversos graves foi de 24,1% vs 43,1% . A incidência de eventos adversos maiores ou igual ao grau 3 foi de 57,4% no grupo do blinatumomab vs 82,4%. Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foram relatados em 2 pacientes no grupo blinatumomab.

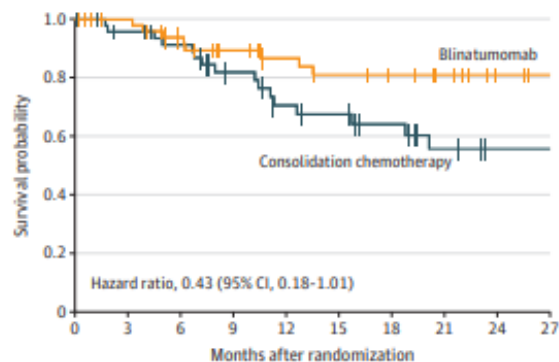
Figure 2. Efficacy End Points of Blinatumomab vs Chemotherapy

A Event-free survival



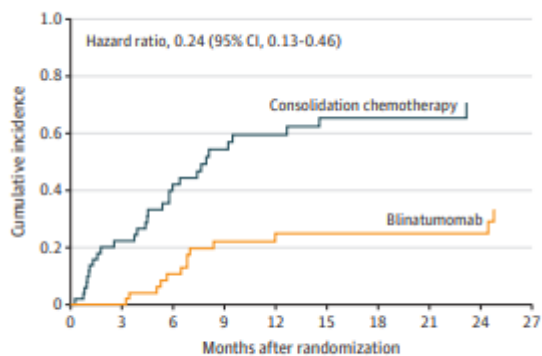
| No. at risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Blinatumomab | 54 | 50 | 38 | 29 | 24 | 23 | 21 | 19 | 16 | 13 |
| Chemotherapy | 54 | 35 | 25 | 17 | 13 | 11 | 9 | 8 | 5 | 5 |

B Overall survival



| No. at risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Blinatumomab | 54 | 50 | 42 | 36 | 31 | 28 | 26 | 23 | 18 | 16 |
| Chemotherapy | 54 | 45 | 41 | 30 | 23 | 21 | 17 | 12 | 9 | 9 |

C Cumulative incidence of relapse



| No. at risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Blinatumomab | 54 | 51 | 39 | 30 | 25 | 24 | 22 | 20 | 17 | 14 |
| Chemotherapy | 54 | 36 | 26 | 18 | 14 | 12 | 10 | 9 | 6 | 6 |

7. Custo

Frasco ampola de 10 ml com 38,5mcg - Preço unitário R\$ 11.899,37ⁱⁱⁱ

Solicitadas 14 ampolas, referente ao tratamento para 2 ciclos. Valor total: R\$ 166.591,81

Há disponível em estoque 37 frascos (aquisição via judicial) pertencente a outro paciente que evoluiu para óbito.

Conforme informado pela Daiara Baldoni - Chefe da Unidade de Apoio Corporativo:

“Há uma autorização judicial, recebida no final da última semana, que o juiz "supostamente" concede ao HC-UFMG autoridade para dispensar a qualquer paciente que necessite.

O "supostamente" é que recebemos um e-mail do Sr. Heitor, Oficial de Apoio Judicial, afirmando isso. Para formalizar, solicitamos a ele que o juiz emitisse um despacho judicial ou um ofício concedendo tal autorização.”

ⁱⁱⁱhttps://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_gov_20210508_083345464_v3.pdf atualizada em 11/05/2021

8. Busca da evidência realizada pelo NATS

Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. N Engl J Med. 2017;376(9):836-847³

Estudo multicêntrico (101 centros em 21 países inscritos), aberto, randomizado, de fase 3 com 405 pacientes adultos com linfoma (LBL) /leucemia (LLA-B) Philadelphia negativo. Os pacientes incluídos eram refratários à primeira indução ou a tratamento de resgate; ou apresentavam uma ou mais recidivas; ou recidiva após transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas. Os pacientes foram alocados para receber blinatumomabe (271 pacientes) ou quimioterapia padrão com citarabina (134 pacientes).

A sobrevida global mediana foi de 7,7 meses no grupo de blinatumomabe e 4,0 meses no grupo da quimioterapia com citarabina (7,7 versus 4,0 meses; Hazard Ratio [HR] 0,71; IC 95% 0,55-0,93).

As taxas de remissão dentro de 12 semanas após o início do tratamento foram significativamente maiores no grupo de blinatumomabe versus o grupo da citarabina, tanto em relação à remissão completa com recuperação hematológica completa (34% vs. 16%, P <0,001) quanto em relação à remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta (44% vs. 25%, P <0,001). O tratamento com blinatumomabe resultou em uma taxa maior de sobrevida livre de eventos (estimativas de 6 meses, 31% vs. 12%), bem como uma duração mediana de remissão mais longa (7,3 vs. 4,6 meses).

Eventos adversos foram relatados em 87% dos pacientes (grau 3 ou superior) no grupo de blinatumomabe e em 92% dos pacientes no grupo de quimioterapia com citarabina.

8. Considerações/Recomendação

Paciente pediátrica portadora de Leucemia Linfocítica aguda pré B, Ph negativo, com falha indutória e recaída muito precoce e isolada em medula óssea, o que a classifica como paciente de alto risco. Atualmente em quimioterapia para tentativa de induzir

nova remissão, estando o transplante de medula óssea indicado com proposta curativa. Solicitado o Blinatumomab como ponte para aguardar o transplante de medula (haploidêntico – pai ou mãe. Sem doador 10x10 e nem 9x10 no REREME).

Com uma eventual nova linha de quimioterapia convencional, a sobrevida mediana estimada seria de apenas 4,0 meses. O estudo em fase 3³ demonstra ganho modesto em sobrevida global (menor que 4 meses), aumentando a sobrevida mediana de 4,0 meses para 7,7 meses nos pacientes que fizeram uso de blinatumomabe. Houve também melhora nos desfechos secundários, porém mantendo elevada taxa de eventos adversos em grau 3 ou superior. A taxa de remissão em 12 semanas aumenta de 16% a 34% (NNT = 6) 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. O custo do tratamento proposto pelo médico assistente, com dois ciclos de blinatumomabe, seria de R\$166.591,81. 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.

O blinatumomab tem como finalidade proporcionar remissão do quadro na tentativa de realização do transplante de medula óssea. A qualidade metodológica do ECR que fundamenta sua indicação é boa, o que torna o risco de viés baixo. Há ganho de sobrevida global, ainda que a magnitude dessa medida de impacto, em termos temporais absolutos, não seja tão expressiva (aumento de 3,7 meses). Entretanto, esse aumento de alguns meses de sobrevida atrelado à maior taxa de remissão em 12 semanas (NNT=6), pode viabilizar um eventual TMO sequencial, com possibilidade curativa. A indicação está em conformidade com a aprovada pela ANVISA, conforme bula. O alto custo do medicamento, sem linha de financiamento adequada no SUS torna-se importante dimensão de análise institucional para liberação, além da possibilidade de uso dos frascos em estoque como exposto no item 7.

Diante da possibilidade de realização de TMO, sequencial à eventual remissão, a indicação do Blinatumomab torna-se aceitável.

9. Referências

1. Uptodate
2. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(9):843–854. doi:10.1001/jama.2021.0987
3. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847. doi:10.1056/NEJMoa1609783.