

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara da Infância e Juventude

**COMARCA:** Juiz de Fora

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0004990

**IDADE:** 10 anos

**Sexo:** feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C91.0

**PEDIDO DA AÇÃO:** Blincyto® (Blinatumomabe)

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Imunoterapia com o uso de Blinatumomabe, como terapia de ponte para o transplante de medula óssea em paciente refratária à quimioterapia convencional.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita parecer técnico que aborde o uso do Blinatumomabe para a doença que acomete a criança, conforme laudo de ID 10109992221, podendo abordar, conforme o caso, o que entender relevante em relação às competências dos entes públicos para o fornecimento e alternativas terapêuticas se existirem.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de leucemia linfóide aguda de alto risco, recidivada e refratária à quimioterapia convencional. Consta que a paciente foi inicialmente submetida a tratamentos protocolares de 1ª linha no período de 15/02/2022 a 09/05/2023, com quimioterapia e radioterapia, porém, apresentou recidiva medular isolada muito precoce. Foi então iniciado tratamento protocolar de 2ª linha no período de 17/05/2023 a 14/07/2023, quando apresentou aumento da doença residual mínima (DRM), antes mesmo de atingir remissão para ser encaminhada ao transplante de medula óssea. Foi iniciado em 25/07/2023 novo protocolo, com resposta inicial, mas em 19/09/2023 a paciente apresentou novo aumento da contagem de blastos pela DRM.

Consta que a paciente esgotou as alternativas terapêuticas de 1ª, 2ª e

3ª linhas regularmente disponíveis no SUS, e que apresentou refratariedade; que apresenta excelente status funcional (ECOG 0 e escore de Lansky 100); e que o transplante de medula óssea fica contraindicado enquanto a doença está em atividade, foi indicado tratamento com o uso de Blinatumomabe na dose de 15 mcg/m<sup>2</sup>/dia, como terapia de resgate / ponte, buscando alcançar remissão e possibilitar a realização do transplante de medula óssea.

*“A leucemia linfóide aguda (LLA) é considerada um paradigma do sucesso do tratamento oncológico, mostrando um aumento progressivo da eficácia dos esquemas de quimioterapia multimodal, obtidos principalmente pela estratificação da intensidade do tratamento baseado em achados clínicos do paciente, características biológicas das células leucêmicas e avaliação de resposta precoce ao tratamento. Com isto, foi observado um aumento das taxas de sobrevida de menos de 10% nos anos 60 para mais de 80% atualmente”.*<sup>(5)</sup>

*“O tratamento inicial padrão da LLA atualmente inclui quimioterapia geralmente seguida por transplante de células-tronco”.*<sup>(4)</sup>

*“De acordo com Almeida et al., 2021 e Pinheiro et al., 2019 o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é realizado naqueles pacientes com leucemia de alto risco ao diagnóstico e com chance de recidiva em 5 anos a partir do início do tratamento”.*<sup>(4)</sup>

*“O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é utilizado quando os tratamentos convencionais não são eficazes (LIMA et al., 2018) e quando apresentam maior risco de recaídas (MORANDO et al., 2010)”.*<sup>(4)</sup>

*“A leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica é uma neoplasia maligna agressiva e heterogênea caracterizada pela proliferação clonal e acúmulo de linfoblastos na medula óssea e sangue periférico. Entre os pacientes pediátricos, mais de 95% atingem remissão completa após o primeiro tratamento e 75% a 85% permanecem livre de doença por cinco anos após o diagnóstico. Porcentagens de 15% a 20% sofrem recidiva que são classificadas em risco padrão (RP) ou alto risco (AR). Em crianças com primeira recidiva medular de alto risco a sobrevida global é de 20%. A*

*recidiva após o tratamento inicial é a segunda maior causa de mortalidade relacionada ao câncer em crianças. Crianças que apresentam recidiva de alto risco ao tratamento inicial são candidatas ao transplante de células hematopoiéticas após atingirem uma segunda remissão completa, entretanto, as chances de remissão diminuem significativamente entre a primeira, segunda e terceiras recidivas. Nessa população, a presença de doença residual mínima após tratamento quimioterápico está relacionada a um pior prognóstico, com expectativa de sobrevidas global e livre de doença reduzidas. Para esses pacientes em primeira recidiva de alto risco, além da quimioterapia, há diferentes opções de tratamento antes do transplante de células hematopoiéticas com imunoterápicos, como é o caso do blinatumomabe”.(2)*

*“Ressalta-se que os medicamentos utilizados no tratamento da LLa B derivada infantil têm origem em três protocolos: 1. GBTLI – desenvolvido pelo Grupo Brasileiro para o Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância; 2. BFM – desenvolvido pelo Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Münster e 3. St. Jude (Total Therapy) – desenvolvido nos EUA no St. Jude Children’s Research Hospital. De forma geral são utilizados os seguintes medicamentos: prednisona; vincristina; daunorrubicina; L-asparaginase; metotrexato; mercaptopurina; ciclofosfamida; citarabina; dexametasona; doxorubicina; tioguanina e etoposídeo”.(2)*

*“A Leucemia Linfoblástica Aguda é uma doença heterogênea e deve ser tratada de acordo com estratificação de risco baseada em fatores prognósticos clínico-laboratoriais, genético-moleculares e de resposta medular precoce”.(5)*

*“A velocidade de resposta ao tratamento, medida através da queda do número de células leucêmicas no sangue periférico e medula óssea é também um indicador importante de prognóstico. Os critérios que têm sido mais comumente utilizados para medir a velocidade de resposta são contagem de blastos no sangue periférico após uma semana de utilização de corticosteroides e terapia intra-tecal. A presença de > 1.000 blastos/mm<sup>3</sup>*

*está associada a maior risco de recaída. O status da medula óssea nos dias 14 e 35 da terapia de indução também está associado a prognóstico. A presença de > 25% de blastos leucêmicos no dia 14 e > 5% no dia 28 estão associados com menor sobrevida”.*<sup>(5)</sup>

*“Mas recentemente, a detecção e quantificação de células blásticas abaixo do limite obtido pela citologia convencional, a chamada doença residual mínima (DRM), tem se mostrado o fator prognóstico independente mais importante em crianças com LLA. O estudo da DRM pode ser feito através de diferentes técnicas como citometria de fluxo e técnicas moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR). Diversos grupos têm mostrado que pacientes com níveis de DRM ao final da terapia de indução maiores que 0,1-1% apresentam alta chance de recidiva e menor sobrevida”.*<sup>(5)</sup>

**Blinatumomabe:** é um anticorpo monoclonal, um medicamento antineoplásico de uso hospitalar, disponível na forma de pó liofilizado para solução injetável contendo 38,5 mcg e 10 mL de solução estabilizante intravenosa. Possui indicação aprovada na ANVISA para o tratamento de pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária. Possui aprovação para uso em LLA-B recidivante/refratária e MRD-positiva pediátrica e adulta pela Food and Drug Administration dos EUA.

*“O uso de blinatumomabe é restrito ao hospital. É administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa e para pacientes com menos de 45 kg, a dose é calculada utilizando a área de superfície corporal. Um ciclo único de tratamento tem 28 dias (4 semanas) de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias (2 semanas) livres de tratamento. Os pacientes podem receber 2 ciclos de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação. Terapia de manutenção de até 4 ciclos adicionais pode ser utilizada seguindo o tratamento de consolidação*

*Recomenda-se hospitalização no mínimo nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (por exemplo, se o tratamento for interrompido por 4 horas ou mais), recomenda-se supervisão por um profissional de saúde ou hospitalização. As bolsas de infusão de blinatumomabe devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas, ou 96 horas”.*<sup>(2)</sup>

*“Em crianças com leucemia linfoblástica aguda as chances de remissão diminuem significativamente entre a primeira, segunda e terceiras recidivas. Nessa população, a presença de doença residual mínima após tratamento quimioterápico está relacionada a um pior prognóstico, com expectativa de sobrevidas global e livre de eventos reduzidas. Em população pediátrica em recidiva de alto risco e doença residual mínima, tratamento com blinatumomabe, comparado ao terceiro bloco de quimioterapia de consolidação, resultou em maiores sobrevidas global e livre de eventos. Um maior número de pacientes tratados com blinatumomabe apresentou taxa de negatificação da doença residual mínima ao final do tratamento e recebeu transplante de células hematopoiéticas, indicado para a população em primeira recidiva medular de alto risco”.*<sup>(2)</sup>

*“Os membros do Plenário presentes na 108ª Reunião Ordinária, realizada no dia quatro de abril de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do blinatumomabe para tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, conforme Diretriz Terapêutica elaborada pelo Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que tratamento com blinatumomabe previamente ao transplante de medula óssea está associado a melhores desfechos clínicos em termos de sobrevida livre de eventos, sobrevida global e segurança, quando comparado aos protocolos com poliquimioterapia isoladamente”.*<sup>(2)</sup>

Os membros da CONITEC consideraram que o tratamento está associado a um maior benefício em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e menos eventos adversos que a quimioterapia. O Protocolo

do SUS preconiza o uso de blinatumomabe como terceiro ciclo de consolidação, posterior a um ciclo de indução e dois ciclos de consolidação com quimioterapia.

Os pacientes que preenchem os critérios a seguir, são excluídos do protocolo do SUS:

- *Pacientes com idade igual ou maior que 19 anos;*
- *Pacientes com toxicidade, intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso conhecido ao fármaco ou aos componentes da fórmula do medicamento: mono-hidrato de ácido cítrico, di-hidrato de trealose, cloridrato de lisina, polissorbato 80 e hidróxido de sódio.*
- *Pacientes cujo exame por imunofenotipagem para LLA-B tenha resultados negativos;*
- *Pacientes com LLA-B que já apresentaram mais de uma recidiva;*
- *Pacientes refratários à indução ou recidivantes durante os primeiros dois ciclos de quimioterapia de consolidação;*
- *Pacientes com cromossomo Filadélfia positivo.*

*Nota: O tratamento de crianças e adolescentes diagnosticados com LLA cromossomo Filadélfia positivo deve ser realizado conforme as respectivas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.<sup>(3)</sup>*

*“A sobrevida global após a recidiva da LLA-B varia entre 25% e 50%; o prognóstico depende do subtipo da doença, do tipo de recidiva (medular isolada, combinada ou extramedular) e do tempo decorrido entre o diagnóstico e a recidiva (muito precoce, precoce e tardio). Recidivas medulares muito precoces (até 18 meses após o 1º diagnóstico) ou precoces (nos primeiros 6 meses após o término de tratamento) têm indicação absoluta de transplante de medula óssea alogênico (TMO) após ser alcançada a remissão; hoje, esta é a única estratégia terapêutica disponível em nosso meio com chance de curar a doença. Como a sobrevida global destes pacientes é historicamente inferior a 20%, as recidivas muito precoces e precoces são denominadas recidivas de alto risco”.<sup>(6)</sup>*

*“Na recidiva, as células leucêmicas são muito mais resistentes às*

*drogas quimioterápicas convencionais, mesmo que em altas doses. Neste contexto, agentes imunoterápicos como o blinatumomabe adquirem importância indiscutível, pois eliminam blastos linfoides de forma direcionada e específica, superando os mecanismos de resistência à quimioterapia clássica e permitindo que o paciente seja levado ao TMO com doença residual mínima negativa (doença submicroscópica não detectável) e, conseqüentemente, com chances reais de cura”.*<sup>(6)</sup>

Considerando que nas evidências científicas o uso do blinatumomabe se mostrou eficaz como agente único em recidivada/refratária e LLA-B e cromossomo Filadélfia negativo, e que possui um perfil de toxicidade favorável, podendo garantir remissão completa da doença, possibilitando a realização de transplante de medula óssea;

Considerando os elementos técnicos expostos acima, a prescrição da imunoterapia com o uso do Blinatumomabe para a paciente em tela, representa a última alternativa com possibilidade de alcançar remissão e permitir a realização do transplante de medula óssea (transplante de células-tronco hematopoéticas) com real chance de êxito satisfatório.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) Portaria SCTIE/MS Nº 51, de 1º de junho de 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

2) Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. Relatório de Recomendação CONITEC nº 725, de maio/2022.

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/>

[2022/06/1377703/20220603\\_relatorio\\_725\\_blinatumomabe\\_leucemia\\_linfoblstica\\_aguda.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/06/1377703/20220603_relatorio_725_blinatumomabe_leucemia_linfoblstica_aguda.pdf)

3) Protocolo de uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco. Novembro/2022.

[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221206\\_relatorio-pu-blinatumomabe\\_cp\\_90.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221206_relatorio-pu-blinatumomabe_cp_90.pdf)

- 4) Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.9, n.4, p. 13353-13369, apr., 2023.
- 5) Leucemias Agudas na Infância e Adolescência. Carlos Alberto Scrideli, Luiz Gonzaga Tone.
- 6) Parecer Consulta Pública nº 11 – CONITEC Blinatumomabe para leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva medular de Alto Risco. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.
- 7) Geierman L. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. 2019.  
<https://scholarworks.gvsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1750&context=honorsprojects>
- 8) Leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Hematológica. 1º de novembro de 2020;105(11): 2524–2539. Publicado on-line em 10 de setembro de 2020.doi: [10.3324/haematol.2020.247031](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604619/)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604619/>
- 9) Avanços no diagnóstico e tratamento da leucemia linfoblástica aguda pediátrica. J Clin Med. Maio de 2021; 10(9): 1926.  
Publicado on-line em 29 de abril de 2021. doi: [10.3390/jcm10091926](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8124693/)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8124693/>
- 10) Portaria Nº 1.813, de 22 de julho de 2020. Altera o Anexo 21 do Anexo I da Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre Transplante De Células-Tronco Hematopoéticas, e os atributos dos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.
- 11) Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.
- 12) Portaria Nº 2480/GM, 17 de novembro de 2004. Aprova o Regulamento Técnico para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas, e dá outras providências.

#### **V – DATA:**

26/01/2024

NATJUS – TJMG