

Parecer Técnico-Científico

Blinicyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva

Parecer Técnico-Científico

Blincyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença residual mínima positiva

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Blincyto® (blinatumomabe), conforme solicitação da Amgen, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Agosto de 2024

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Blincyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença residual mínima positiva.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Amgen.

AUTORES: Tayná Sequeira Valerio¹, Lucas Fahham², Leticia Dias³, e Laura Murta⁴

REVISORES: Aline Mayrink⁵, Mariana Puppim⁶, Marina Marçola⁷, Gustavo Geraldo⁸, Solange Dallana⁹, Comitês de Leucemias Agudas e Acesso¹⁰

¹ Farmacêutica, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

² Bach. em matemática aplicada, consultor de Economic Modelling na ORIGIN Health;

³ Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁵ Administradora, gerente de produto, Amgen Brasil

⁶ Farmacêutica, gerente médica, Amgen Brasil

⁷ Bióloga, gerente acesso (*stretch assignment*), Amgen Brasil

⁸ Dentista, Gerente de acesso estratégico, Amgen Brasil

⁹ Farmacêutica, Diretora de acesso, relações governamentais e comercial, Amgen Brasil

¹⁰ Associação brasileira de hematologia e hemoterapia (ABHH)

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença hematológica de caráter agressivo, originária de linfoblastos B ou T, que se multiplicam de forma descontrolada, resultando na formação de linfócitos imaturos anormais. Esses linfócitos podem se acumular na medula óssea e disseminar-se para o sangue e outros sítios extramedulares. O cromossomo Philadelphia possui significativa importância na classificação da LLA de células B para a determinação do tratamento apropriado, podendo ser identificado como positivo ou negativo (Ph-). Conforme diretrizes internacionais, pacientes com LLA de células B, cromossomo Ph-, são submetidos inicialmente a uma terapia de indução, seguida por uma fase de consolidação. No entanto, durante o tratamento, pode ocorrer a persistência de células leucêmicas na medula óssea, caracterizando a positividade para doença residual mínima (DRM). A presença de DRM durante o tratamento está associada a prognósticos desfavoráveis, incluindo menor sobrevida, maior risco de recidiva, aumento no número de hospitalizações e consultas ambulatoriais, além de um incremento no consumo de recursos financeiros. A terapia convencional pode ser insuficiente para erradicar a DRM em pacientes que já alcançaram a remissão completa, e atualmente não existe tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para essa condição. Portanto, pacientes com LLA de células B, cromossomo Ph-, e DRM positiva representam uma necessidade médica não atendida no âmbito do SUS. Nesse contexto, o uso de Blincyto® (blinatumomabe), um anticorpo bispecífico (anti-CD19/CD3) ativador de células T, emerge como uma opção terapêutica viável para o manejo de pacientes com DRM positiva no cenário da saúde pública brasileira. Em paralelo, também está sendo submetida a essa comissão a avaliação de Blinatumomabe para população recidivada/refratária que também carece atualmente de opções terapêuticas mais eficazes no SUS. Vale destacar que esta mesma agência, já avaliou por unanimidade a mesma medicação para população pediátrica com LLA de células B, primeira recidiva de alto risco. Dessa forma, propomos a avaliação da extensão da indicação de Blinatumomabe também para a população adulta, sendo o foco desse presente dossiê a população com LLA de células B com DRM+.

Título/pergunta: Blincyto® (blinatumomabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.

Tecnologia: Blincyto® (blinatumomabe).

Comparadores: Sem restrição de comparador.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente hospitalar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): As agências da Austrália, da Escócia e do Reino Unido emitiram pareceres positivos para a incorporação de Blincyto® (blinatumomabe).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até dezembro de 2023 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos três ensaios clínicos (ECs) e suas análises adicionais e uma comparação indireta, publicados em sete artigos, que reportaram a eficácia e a segurança do tratamento com uso de Blincyto® (blinatumomabe). Em todos os ECs, foi relatada uma taxa de negatividade da DRM de aproximadamente 80% entre os pacientes com cromossomo Ph-

, o que indica eliminação da DRM em grande parte dos pacientes. Quanto a segurança, o uso de blinatumomabe demonstrou consistência na tolerabilidade e perfil de eventos adversos (EAs) ao longo dos ECs incluídos. Apesar da maioria dos EAs $\geq$ grau 3 estarem relacionados a eventos neurológicos, esses foram manejáveis. No que se refere a comparação indireta, os resultados demonstram que o uso de blinatumomabe foi associado a maior eficácia frente ao uso da terapia padrão, reduzindo em 50% o risco de recidiva.

Qualidade da evidência:

Resposta de DRM	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de recidiva	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Duração da remissão	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: Uma avaliação econômica em saúde foi conduzida a partir de um modelo de sobrevida particionado de três estados de saúde (livre de progressão, pós-progressão e morte). As transições entre estados de saúde foram modeladas através da melhor evidência disponível (Gökbuget et al., 2020). Os custos foram parametrizados através de fontes públicas adequadas a perspectiva do SUS. Além disso, propõe-se um novo preço para blinatumomabe (R\$ 8.280,90), considerando a ampliação da população pediátrica atualmente já atendida pelo SUS, para a população adulta com doença residual mínima positiva e pacientes recidivados ou refratários. O modelo resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de aproximadamente R\$ 111 mil, valor, este, que se encontra dentro do limiar de custo-efetividade de três vezes o PIB per capita nacional. As análises de sensibilidade determinística e probabilística demonstraram a robustez do modelo econômico. A análise de impacto orçamentário teve a população definida através do método de demanda aferida, estimando uma média potencial de aproximadamente 120 pacientes iniciando tratamento a cada ano. Como resultado, a análise estimou um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 89 milhões acumulados em 5 anos.

Considerações finais: Em resumo, o uso de Blincyto® (blinatumomabe) levou a benefícios clínicos, acompanhado de perfil de segurança no manejo de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa. Sua incorporação representaria um ganho clínico importante para esses pacientes no contexto do SUS.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas	11
Lista de figuras	13
1. Contexto.....	14
1.1 Objetivo do parecer	14
1.2 Identificação da proposta.....	14
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	14
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	16
2.1 Visão geral da doença	16
2.2 Epidemiologia.....	17
2.3 Fisiopatologia	18
2.4 Impacto da doença.....	18
2.5 Diagnóstico e classificação da doença	20
2.5.1 Doença residual mínima (DRM)	21
2.6 Tratamento.....	23
2.7 Necessidades médicas não atendidas.....	28
3. Descrição da tecnologia proposta.....	30
3.1 Posologia e modo de administração	30
3.2 Mecanismo de ação	31
3.3 Informações de mercado	32
3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	32
3.5 Posicionamento no mercado atual	33
4. Descrição das tecnologias alternativas	34
5. Evidências científicas.....	35
5.1 Questão do Estudo	35
5.1.1 Intervenção	35
5.1.2 População	35
5.1.3 Comparação	35
5.2 Estratégia de busca	36

5.2.1	Fontes de dados	36
5.2.2	Vocabulário controlado	36
5.3	Crerios de seleção e exclusão dos artigos.....	38
5.4	Seleção e extração.....	39
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	39
5.4.2	Qualidade da evidência	40
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e seguranca).....	40
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	41
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	61
6.	Avaliação econômica	63
6.1	Objetivo	63
6.2	Métodos	63
6.2.1	População de interesse	63
6.2.2	Perspectiva	63
6.2.3	Intervenção e comparadores	63
6.2.4	Desfechos considerados.....	64
6.2.5	Estrutura do modelo	65
6.2.6	Horizonte temporal	67
6.2.7	Taxa de desconto	67
6.2.8	Parâmetros clínicos	68
6.2.9	Parâmetros de utilidade.....	74
6.2.10	Parâmetros de custo	76
6.2.11	Análise de sensibilidade	81
6.3	Resumo das principais características do modelo	81
6.4	Resultados	82
6.4.1	Cenário base	82
6.4.2	Análise de sensibilidade determinística	83
6.4.3	Análise de sensibilidade probabilística	83
7.	Impacto orçamentário.....	86
7.1	Objetivo	86
7.2	Métodos	86
7.2.1	Perspectiva	86
7.2.2	Intervenção e comparadores	86
7.2.3	Horizonte temporal	86

7.2.4	Definição de população de interesse	87
7.2.5	Participação de mercado.....	88
7.2.6	Custos	89
7.2.7	Análise de sensibilidade	90
7.3	Resumo das principais características do modelo	90
7.4	Resultados	91
7.4.1	Cenário base	91
7.4.2	Análise de cenários.....	91
8.	Considerações finais.....	93
9.	Referências bibliográficas	96
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – Blincyto®		104
ANEXO 2. PREÇO - Blincyto®		105
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		106
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS		107
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		110
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		111
ANEXO 7. MICROCUSTEIO TCTH.....		1122
ANEXO 8. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....		1133

Lista de siglas e abreviações

AAJ	Adolescentes e adultos jovens
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de procedimento de alta complexidade
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo
BIC	<i>Bayesian Information Criteria</i>
BiTE	Molécula bispecífica de células T, do inglês <i>bispecific T-cell engager</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DDT	Diretriz Terapêutica e Diagnóstica
DP	Desvio padrão
DRM	Doença residual mínima
EA	Evento adverso
EC	Ensaio clínico
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life – 3 Dimensions</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-Leu	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Leukemia</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ISPOR	<i>The International Society for Health Economics and Outcomes Research</i>
ITK	Inibidor de tirosina quinase
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
KM	Kaplan-Meyer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEG	Polietilenoglicol
Ph-	Philadelphia negativo
Ph+	Philadelphia positivo
PIB	Produto interno bruto
QT	Quimioterapia
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	Sobrevida global
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais
SLR	Sobrevida livre de recidiva
SUS	Sistema Único de Saúde
TCR	Receptor de células T
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas

Lista de tabelas

Tabela 1. Impacto do status de DRM na QVRS.	19
Tabela 2. Regimes de tratamento inicial para LLA com cromossomo Ph- descrito no NCCN.....	25
Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária.....	30
Tabela 4. Avaliações de agências de ATS.	33
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	35
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	37
Tabela 7. Estratégias de busca.	38
Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	40
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.....	41
Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos (1).	42
Tabela 11. Resumo dos estudos incluídos (2).	44
Tabela 12. Visão geral dos dados de resposta ao blinatumomabe.....	48
Tabela 13. EAs de graus 3 ou 4, independente da causa.	49
Tabela 14. Resumo dos EAs*	54
Tabela 15. EAs reportados por $\geq 5\%$ dos pacientes.	57
Tabela 16. Resumo dos desfechos do conjunto de análise primária	60
Tabela 17. Classificação da qualidade das evidências.....	62
Tabela 18. Parâmetro demográficos e antropométricos.	68
Tabela 19. Taxa de resposta ao tratamento.	69
Tabela 20. Escore BIC para o ajuste das curvas de SLR (ordenado em ordem crescente).....	69
Tabela 21. Escore BIC para o ajuste das curvas de SG (ordenado em ordem crescente).....	72
Tabela 22. Parâmetros de utilidade.	75
Tabela 23. Preço proposto para incorporação de blinatumomabe.	77
Tabela 24. Resumo das principais características do modelo.....	81
Tabela 25. Resultado da análise de custo-efetividade.....	82
Tabela 26. Dados históricos (2018-2023): Pacientes iniciando o tratamento em 1ª linha.....	87
Tabela 27. Projeção da população elegível.	88
Tabela 28. Participação de mercado.	89
Tabela 29. Número total de pacientes tratados com blinatumomabe e QT padrão, conforme a participação de mercado proposta.	89
Tabela 30. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento (em R\$).....	89
Tabela 31. Cenários de participação de mercado de blinatumomabe no SUS.	90
Tabela 32. Resumo das principais características do modelo.....	90

Tabela 33. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).....	91
Tabela 34. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.	92
Tabela 35. Resumo dos resultados econômicos.	95

Lista de figuras

Figura 1. Tratamentos descritos no NCCN para LLA.	24
Figura 2. Recomendação de tratamento para pacientes diagnosticados com LLA.	27
Figura 3. Construção e mecanismo de ação básico de Blincyto® (blinatumomabe).	32
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	41
Figura 5. Tempo até recidiva clínica.	49
Figura 6. Sobrevida livre de remissão.	51
Figura 7. Sobrevida livre de recidiva e SG	53
Figura 8. Análise Kaplan-Meier de SG em adultos com DRM no baseline.	55
Figura 9. Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva para o conjunto de análise primária.	59
Figura 10. Estimativa Kaplan-Meier de SG para o conjunto de análise primária.	61
Figura 11. Descrição do procedimento 03.04.06.023-2.	64
Figura 12. Representação esquemática do modelo.	67
Figura 13. Sobreposição das curvas de KM e exponencial restrita (blinatumomabe e QT padrão) - SLR.	71
Figura 14. Sobreposição das curvas de KM e log-normal (blinatumomabe e QT padrão) - SG. .	74
Figura 15. Descrição do procedimento 03.04.08.008-0.	76
Figura 16. Custo médio de internação do procedimento 03.04.08.003-9.	78
Figura 17. Descrição do procedimento 03.04.07.009-2.	79
Figura 18. Análise de sensibilidade determinística – Diagrama de tornado.	83
Figura 19. Plano de custo-efetividade.	84
Figura 20. Curva de aceitabilidade.	85

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Blinicyto® (blinatumomabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B
--

Tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Philadelphia negativo (Ph-) e com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa.
--

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Blincyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A LLA é uma neoplasia hematológica derivada de linfoblastos B ou T, que se proliferam excessiva e descontroladamente, formando linfócitos imaturos anormais, podendo se acumular na medula óssea, e se espalhar no sangue e em outros sítios extramedulares. (1–3) Embora a maior parte dos casos de LLA ocorra em crianças, em adultos a doença se manifesta com elevada gravidade e representa um desafio ao tratamento. (1)

Segundo *guidelines* internacionais, após o diagnóstico, os pacientes com LLA de células B, cromossomo Ph- são tratados inicialmente com terapia de indução, porém, os pacientes podem apresentar DRM positiva, que são células remanescentes na medula óssea não detectáveis por métodos morfológicos tradicionais. (4–7) A DRM positiva está associada a pior prognóstico, com pacientes apresentando maior ocorrência de recidiva, inclusive após o transplante de medula óssea, menor sobrevida, além de resistência a quimioterapias subsequentes. (4,8–13) Ainda, a

persistência da DRM indica resistência aos protocolos convencionais com quimioterapia, com pacientes apresentando piores desfechos. (9)

Apesar de já bem descrito na literatura o valor prognóstico da DRM na jornada do paciente com LLA de células B, no Sistema Único de Saúde (SUS) não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) nem Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) para o tratamento de pacientes adultos com essas condições. Por isso, esses pacientes precisam de uma terapia adequada, e nesse contexto, a recomendação internacional mais atual indica o uso de Blincyto® (blinatumomabe). (4)

Desta forma, o objetivo deste dossiê é fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de Blincyto® (blinatumomabe) como uma nova opção terapêutica segura e eficaz para os pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa no contexto do SUS. Vale ressaltar que Blincyto® (blinatumomabe) foi incorporado em 2023 no SUS para LLA de células B derivada em população pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. (14)

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A LLA é uma neoplasia hematológica derivada de linfoblastos B ou T, que se proliferam excessiva e descontroladamente, formando linfócitos imaturos anormais, podendo se acumular na medula óssea tomando lugar de outros elementos desse tecido, e se espalhar no sangue e em outros sítios extramedulares. (1–3) Embora aproximadamente 80% de todos os casos de LLA ocorram em crianças, ela representa uma doença grave e desafiadora nos adultos. Sendo, cerca de 75% precursora de linhagem de célula B. (1)

Clinicamente, a LLA manifesta-se por sintomas constitucionais como perda de peso, febre, suores noturnos, além de sintomas como sangramentos ou hematomas, vertigem, dispneia, palidez, infecções e, de forma mais leve esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia. (3,15) O acometimento do sistema nervoso central também é frequente em pacientes adultos com LLA de células B, ocorrendo entre 5% e 11% dos pacientes, associada a sintomas debilitantes, como: cefaleia, vômitos, convulsões e dormência facial. (3,16,17)

As leucemias agudas, como a LLA de células B, tiveram suas alterações genéticas caracterizadas nas últimas duas décadas. Esse avanço se deve ao desenvolvimento da citogenética e da caracterização molecular da doença e se calcula que alterações genéticas possam ser detectadas em mais de 80% dos casos de LLA. Dentre elas, a fusão t(9;22) (q34;q11) BCR-ABL, também conhecida por cromossomo Philadelphia positivo (Ph+), é uma das mais comuns em pacientes adultos e está presente em até 20% a 30% dos casos de LLA de células B nessa população. Isso significa que 70% a 80% dos pacientes com LLA de células B são cromossomo Ph-. (18–20)

Em termos de prognóstico, o *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) reportou a estimativa de sobrevida em cinco anos para LLA, de 2014 a 2020, em 72% nos Estados Unidos. (21) Em análise de bases do SEER entre 1980 e 2017, observou-se que a estimativa de sobrevida global (SG) de pacientes com LLA e cromossomo Ph- em cinco anos foi de 73%. Entretanto, esse dado deve ser generalizado com cautela pois a amostra avaliada inclui pacientes adultos e pediátricos, sendo que uma maior sobrevida foi registrada entre os pacientes pediátricos. Observou-se uma SG em cinco anos de 85% entre os pacientes da faixa etária de zero a 14 anos,

de 61% entre 15 a 19 anos, e variando entre 44% e 6% para os adultos (20 anos e 70 anos ou mais). (22)

2.2 Epidemiologia

A LLA é uma doença rara⁵. (23,24) Poucos //dados epidemiológicos específicos para LLA de células B são descritos na literatura. Os dados mundiais e nacionais que são reportados são referentes a todos os subtipos de leucemia (classificação internacional de doença [CID] C91.0 até C95.0).

Dados mundiais atualizados do GLOBOCAN, indicam que as leucemias possuem uma taxa de incidência mundial ajustada pela idade de 5,3 novos casos por 100.000 indivíduos e a sua taxa de mortalidade mundial ajustada pela idade foi de 3,1 óbitos por 100.000 indivíduos. (25) Dados do Orphanet indicam uma prevalência de LLA de um a cinco casos por 100.000 habitantes. (23)

Não há dados nacionais específicos para LLA. No entanto, os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam uma estimativa para cada ano do triênio de 2023 a 2025, de 11.540 casos de leucemia no Brasil, que representa uma taxa de 5,43 novos casos por 100.000 habitantes. (26) Segundo o Atlas de Mortalidade do INCA, a taxa de mortalidade padronizada para população mundial ajustada por idade da leucemia linfoblástica (CID C91.0) para 2021 foi de 0,84 óbitos por 100.000 habitantes. (27)

Em revisão sistemática da literatura que avaliou dados epidemiológicos mundiais de LLA observou-se que a taxa de incidência ajustada por idade da doença em 2019 foi de 1,96 novos casos por 100.000 habitantes (intervalo de incerteza de 95%: 1,64 a 2,17). Ainda de acordo com o mesmo estudo, a taxa de mortalidade ajustada da LLA no mundo foi de 0,63 óbitos por 100.000 habitantes (intervalo de incerteza de 95%: 0,52 a 0,70). (28)

Destaca-se ainda que a literatura aponta que cerca de 20% de todos os casos de LLA acometem adultos. Ainda, quando se considera apenas a linhagem precursora de células B, essa forma da doença está presente em 75%. (1) A maioria dos casos possui cromossomo Ph- (70% a 80% dos casos), enquanto cerca de 20% a 30% dos casos são compostos por cromossomo Ph+. (20,29)

⁵ Pode-se definir doença rara como aquela que afeta 65 casos ou menos por 100.000 indivíduos. (93)

2.3 Fisiopatologia

A LLA se inicia por meio da proliferação e diferenciação de células linfoblásticas clonais. (1) O mecanismo geral de indução da LLA inclui a expressão de proto-oncogenes, translocações cromossômicas que geram uma fusão de genes que codificam quinases ativas/fatores de transcrição alterados e hiperdiploidia envolvendo mais de 50 cromossomos. As alterações genéticas que ocorrem auxiliam na transformação leucêmica de células-tronco hematopoiéticas ou de seus progenitores, modificando suas funções celulares. Tais modificações alteram os processos regulatórios, mantendo ou aumentando uma capacidade de auto-renovação ilimitada, interferindo nos controles da proliferação celular, bloqueando a diferenciação e causando uma resistência aos sinais de morte celular (apoptose), gerando linfoblastos com essas características. (30)

Conforme já mencionado acima, a fusão das proteínas BCR-ABL decorrente da translocação t(9;22), conhecida como cromossomo Philadelphia, leva a uma atividade da tirosina quinase constitutivamente ativa e a interações complexas desta proteína de fusão com diversos outros elementos transformadores, como é o caso da via de sinalização RAS. Portanto, pacientes que possuem o cromossomo Ph+, possuem como alvo terapêutico, o inibidor de tirosina quinase de primeira geração – imatinibe, que está disponível no SUS, de acordo com as DDTs para população pediátrica e adulta. (31–33) Portanto, vale ressaltar que, diferentemente da população Ph+, pacientes sem essa alteração (Ph-), não possuem terapias alvos disponíveis no sistema público de saúde.

2.4 Impacto da doença

Por serem um conjunto de doenças agressivas, com necessidade de internação prolongada e sintomas que afetam a funcionalidade física, emocional e social, além de afetar fortemente as atividades físicas diárias, as leucemias agudas impactam negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (34,35)

Dados sobre QVRS em pacientes adultos com LLA de células B são escassos. Um estudo observacional retrospectivo realizado na França, entre os anos 2018 e 2019, observou que, a LLA de células B causa um impacto relevante na QVRS em todos os pacientes, que foi mensurada pelos instrumentos: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality*

of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)⁶, *Functional Assessment of Cancer Therapy Leukemia* (FACT-Leu)⁷ e o *European Quality of Life – five Dimensions – three-level* (EQ-5D-3L)⁸. Nesse estudo, em uma análise multivariada, foi constatado que múltiplas linhas de terapia, DRM positiva, leucopenia, comorbidades e anemia foram associados a uma qualidade de vida mais prejudicada. (36,37) De forma geral, os pacientes com DRM positiva obtiveram menores escores de QVRS nos três questionários utilizados (Tabela 1).

Tabela 1. Impacto do status de DRM na QVRS.

Questionário média (DP)	Pacientes DRM positiva (n= 28)	Pacientes DRM negativa (n= 123)	p-valor
EQ-5D-3L	0,399 (0,305)	0,566 (0,266)	<0,01
EORTC QLQ-C30	52,7 (15,6)	69,2 (17,1)	<0,01
FACT-Leu	103,5 (23,9)	123,9 (25,0)	<0,01

Fonte: Leprete, 2019. (37) DRM: doença residual mínima; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; EQ-5D-3L: *European Quality of Life – five Dimensions – three-level*; FACT-Leu: *Functional Assessment of Cancer Therapy Leukemia*.

⁶ Questionário de qualidade de vida que possui 30 itens que se relacionam com cinco escalas funcionais (física, funcional, emocional, social e cognitiva), uma escala sobre o estado de saúde global, três escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas/vômitos) e seis itens de sintomas adicionais (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras). Seu escore varia de zero a 100 com maiores valores indicando melhor qualidade de vida para as escalas funcionais e maiores valores indicando pior sintoma nas escalas de sintomas. (94)

⁷ Questionário de qualidade de vida que é composto pela junção do FACT (geral) composto por 27 itens com a subescala de leucemia composto por 17 itens. Seu escore varia de zero a 124 com maiores valores indicando melhor qualidade de vida. Possui dois domínios bem-estar físico e funcional e a subescala de leucemia. (95)

⁸ Questionário genérico de QVRS que faz uma avaliação descritiva do status de saúde através de cinco dimensões funcionais (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão) e de uma escala visual analógica (EVA) na qual o paciente define seu estado de saúde atual em uma escala de 100 (melhor estado de saúde possível) a 0 (pior estado de saúde imaginável). O escore de utilidade é derivado da avaliação das cinco dimensões, que possuem respostas de 1 a 3, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), alguns problemas (2) ou problemas substanciais (3). Estas respostas são convertidas em um escore de utilidade que varia de 0 a 1. Uma variação ou diferença de sete pontos (na escala de 0 a 100) da EVA ou de 0,08 pontos (na escala de 0 a 1) do escore de utilidade são consideradas clinicamente importantes. (96)

Além do impacto na QVRS, a LLA causa um relevante impacto econômico. Um estudo realizado em Portugal em 2015, estimou o custo direto da LLA em aproximadamente 13,1 milhões EUR, a maioria devido a custos de internação (98%). Já os custos indiretos foram de 2,1 milhões EUR. Ao todo, estimou-se um custo total por paciente de 28.778 EUR. Ainda, o ônus causado pelos adultos foi maior, representando 68% de um resultado de 1.146 para os anos de vida ajustada por incapacidade da LLA e um custo total de 15 milhões EUR. (38)

2.5 Diagnóstico e classificação da doença

Segundo o *guideline National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* publicado em 2023 – versão 4.2023, o diagnóstico de LLA de células B se dá através da identificação de $\geq 20\%$ de linfoblastos na medula óssea em revisão hematopatológica de materiais de aspirado e biópsia de medula óssea. (4) Isso inclui:

- avaliação morfológica de esfregaços de aspirado de medula óssea corados por Wright-Giemsa e hematoxilina, biópsia central corada com hematoxilina e eosina e seções de coágulo; (4)
- imunofenotipagem por citometria de fluxo abrangente; (4)
- caracterização por citometria de fluxo e/ou molecular no *baseline* do clone leucêmico para facilitar subsequente análise de DRM/mensurável; (4)
- cariótipo de cromossomos metafásicos com bandas G; (4)
- estratificação de risco prognóstico citogenético e molecular; (4)
- estratificação de risco e para o melhor planejamento de tratamento os testes de mutações genéticas são de grande importância, incluindo: teste de hibridização in situ por fluorescência em fase intercalar, teste de reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa para avaliação do gene *BCR-ABL1*, sequenciamento de nova geração para fusão de genes e mutações patogênicas adicionais; (4)
- teste adicional para caracterização molecular, inclui: avaliação com *microarray* cromossômico ou hibridização genômica comparativa em casos de aneuploidia ou cariótipo inadequado. (4)

Outras avaliações que devem ser feitas como recomendação mínima, segundo o NCCN são:

- hemograma completo, diferencial, perfil bioquímico, testes de função hepática;

- painel de coagulação intravascular disseminada: dímero D, fibrinogênio, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial; (4)
- painel de síndrome de lise tumoral: desidrogenase láctica, ácido úrico, potássio, cálcio, fósforo; (4)
- testes de anticorpos contra hepatite B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus; (4)
- teste de gravidez, aconselhamento e preservação da fertilidade; (4)
- Tomografia computadorizada/ ressonância magnética nuclear da cabeça com contraste, se houver sintomas neurológicos; (4)
- punção lombar com terapia intratecal - avaliação e tratamento do envolvimento extramedular; (4)
- Tomografia computadorizada do pescoço/tórax/abdômen/pelve com contraste intravenoso, conforme indicado para sintomas - considerar tomografia por emissão de pósitrons se houver suspeita de envolvimento linfomatoso e/ou confirmado por imagens de tomografia computadorizada; (4)
- exame testicular, incluindo ultrassom escrotal conforme indicado; (4)
- avaliação de infecção: rastreamento de infecções oportunistas; (4)
- Ecocardiograma ou cintilografia cardíaca devem ser considerados em todos os pacientes, especialmente naqueles com história cardíaca pregressa e exposição prévia ou sintomas clínicos sugestivos de disfunção cardíaca; (4)
- Dispositivo de acesso venoso central de escolha; (4)
- Considerar fortemente avaliação precoce para transplante e busca de doador; (4)
- Para pacientes com possíveis síndromes que predispõem ao câncer, os princípios de avaliação de risco e aconselhamento genético devem ser considerados. (4)

Com relação a classificação de risco da LLA de células B, são considerados indivíduos de alto risco: idade superior a 35 anos e contagem de leucócitos superior a $30 \times 10^9/L$ no hemograma. (4) As alterações citogenéticas e moleculares para a LLA de células B são divididas em risco padrão e baixo risco, nenhuma é considerada de alto risco. (4)

2.5.1 Doença residual mínima (DRM)

Os pacientes que são diagnosticados com LLA de células B são estratificados por subgrupos de riscos para receber seu devido tratamento de indução. O objetivo do tratamento de indução é

atingir remissão completa, sendo a resposta avaliada ao final. Caso seja observada resposta completa, antes de seguir com o tratamento de consolidação, é realizada uma análise de DRM. (4) O monitoramento da DRM ao longo do tratamento é crucial, sendo definida como a persistência de células neoplásicas remanescentes em uma concentração de no mínimo 0,01% na amostra após terapia de indução e consolidação e sua erradicação pode aumentar chances de cura e diminuir recidiva de doença. (4,7,39,40)

A identificação da DRM é crucial, pois é o principal fator preditivo de recidiva e sobrevida em pacientes com LLA de células B. (12,41,42) A presença de DRM em pacientes que alcançaram remissão após a terapia de indução está vinculada a um risco elevado de recidiva da doença. Esse risco aumentado de recidiva persiste mesmo em pacientes que se submeteram ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e que foram para o transplante com DRM positiva. A negatividade para DRM é um dos critérios mais significativos para candidatos a TCTH. De acordo com uma revisão sistemática com meta-análise, o risco de óbito foi 72% menor em pacientes adultos com DRM negativa em comparação com aqueles com DRM positiva (*hazard ratio* [HR]: 0,28 [intervalo de confiança {IC} 95%: 0,20 a 0,39]). (4,8–12)

Ainda, a literatura aponta que pacientes com DRM positiva possuem um risco aumentado de 2,19 vezes de óbito (HR: 2,19 [IC 95%: 1,63 a 2,94]) e de 2,34 vezes de recidiva (HR: 2,34 [IC 95%: 1,91 a 2,86]) quando comparados aos com DRM negativa. (41)

Além do impacto na SG e sobrevida livre de recidiva citado anteriormente, a DRM também está associada a um maior uso de recurso financeiro. (12,41,43) Assim, é importante destacar que pacientes com DRM positiva apresentam maior uso de recursos que aqueles com DRM negativa. Em estudo retrospectivo conduzido nos Estados Unidos entre 2015 e 2017, em pacientes com LLA de células B concluiu-se que, aquelas com remissão hematológica completa com DRM positiva apresentaram maior número médio de dias hospitalizados ou em emergência por mês (DRM positiva: 1,90 dias [desvio padrão {DP}: 0,92]; DRM negativa: 0,52 dias [DP: 1,26]) e de visitas ambulatoriais por mês (DRM positiva: 0,13 visitas [desvio padrão {DP}: 0,44]; DRM negativa: 0,09 visitas [DP: 0,37]) que aqueles com DRM negativa. (43)

A DRM é mensurada por meio da técnica de sequenciamento de nova geração, que é considerada a técnica confirmatória no cenário internacional. Outras técnicas como a reação em cadeia da polimerase em tempo real e citometria de fluxo de alta sensibilidade, também podem ser utilizadas para detecção da positividade da DRM. (4) Já no contexto nacional, a citometria de fluxo é a tecnologia utilizada para detecção da DRM em pacientes com LLA de células B, visto que, possui menor custo e é acessível para a maioria dos centros de tratamento dessa

enfermidade no país, sendo o procedimento de imunofenotipagem por citometria de fluxo disponível no SUS para identificação e classificação de leucemias, com código 02.02.03.023-7 – imunofenotipagem de hemopatias malignas (por marcador). (44–47) Além disso, existe um grupo de 21 laboratórios coordenado pelo Grupo Brasileiro de Citometria de Fluxo (GBCFlux) que vem contribuindo para a uniformização da detecção da DRM por citometria de fluxo no Brasil. (46,48)

Por fim, dado seu impacto no prognóstico, DRM é um fator de relevância em todos os tipos de LLA, que pode auxiliar na tomada de decisão quanto ao melhor tratamento para esses pacientes. Nesse contexto, o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento com foco na erradicação da DRM é de extrema relevância para melhores desfechos nesses pacientes. (39,49)

2.6 Tratamento

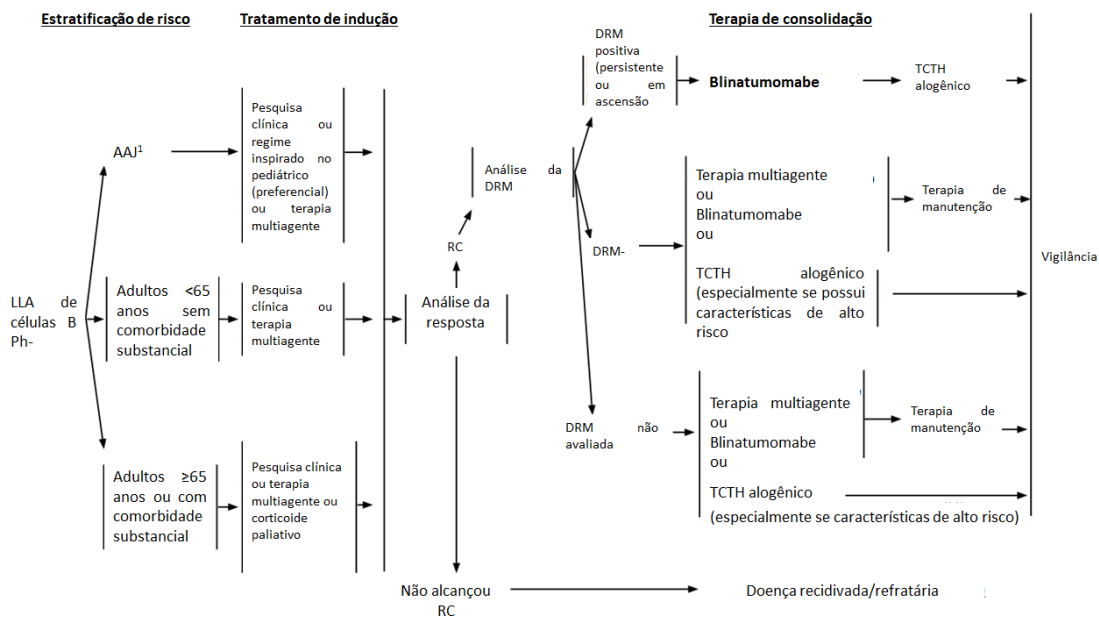
Não há no SUS PCDTs ou DDTs específica para pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva. De fato, não há nenhum tipo de protocolo disponível para paciente cromossomo Ph-. Já para os pacientes adultos cromossomo Ph+ há DDTs, e esses pacientes são tratados com mesilato de imatinibe, que é o tratamento indicado para sua condição. (32) Apesar de *guidelines* internacionais indicarem o tratamento adequado para os pacientes com cromossomo Ph-, ainda não existe uma padronização de tratamento para essa população no sistema público de saúde, o que torna essa população desassistida no contexto da saúde pública. (4,7)

É importante destacar que o tratamento da LLA de células B, cromossomo Ph- passa por três etapas: indução, cujo objetivo é alcançar a remissão, seguida de consolidação que objetiva consolidar a remissão e, por fim, a manutenção para prevenir a recidiva. (50) Durante a etapa de consolidação, o paciente pode ainda ser submetido ao TCTH, se elegível. (4,7)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Segundo o *guideline* recente do NCCN versão 4.2023, especificamente para LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva após remissão completa ao tratamento de indução, recomenda-se tratamento com blinatumomabe, seguido de TCTH (Figura 1). (4)

Figura 1. Tratamentos descritos no NCCN para LLA.



Fonte: NCCN, 2023. (4) AAJ: adolescentes e adultos jovens; DRM: doença residual mínima; LLA: leucemia linfoblástica aguda; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; RC: resposta completa; Ph-: Philadelphia negativo; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas. ¹Pacientes com idade entre 15 e 39 anos, apesar de não ser algo totalmente definido, visto que, alguns regimes recomendados não têm evidência para todas as idades.

Os regimes de tratamento utilizados na indução dos pacientes com LLA e cromossomo Ph- são diversos, conforme tabela abaixo (Tabela 2).

Tabela 2. Regimes de tratamento inicial para LLA com cromossomo Ph- descrito no NCCN.

Preferência	Outros regimes	Utilizado em certas circunstâncias
<u>Pacientes jovens¹</u>		
• Regime CALGB 1043: daunorrubicina, vincristina, prednisona e PEG • Regime CALGB 1043: doxorubicina, vincristina, prednisona, alta dose de metotrexato e PEG	• Regime GRAALL-2005: daunorrubicina, vincristina, prednisona, PEG e ciclofosfamida, com rituximabe (caso CD20 positivo) • Regime LLA-96 PETHEMA (<30 anos): daunorrubicina, vincristina, prednisona, PEG e ciclofosfamida • Hiper-CVAD: ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona, alternando com alta dose de metotrexato e citarabina ± blinatumomabe, com rituximabe (caso CD20 positivo) • Regime de LLA USC/MSKCC baseado no regime CCG-1882 (≥18 anos): daunorrubicina, vincristina, prednisona e metotrexato com PEG modificado • Regime 4-drug Linker: daunorrubicina, vincristina, PEG e prednisona, com rituximabe (caso CD20 positivo) • Blinatumomabe • ECOG1910: daunorrubicina, vincristina, prednisona e PEG (indução fase I); e ciclofosfamida, citarabina e 6-mercaptopurina (indução fase II) + blinatumomabe; com rituximabe (caso CD20 positivo)	• Inotuzumabe ozogamicina + mini-hiper-CVD: ciclofosfamida, dexametasona, vincristina, alternando com metotrexato, citarabina ± blinatumomabe
<u>Pacientes adultos (<65 anos e sem comorbidades substanciais)</u>		
• ECOG1910: daunorrubicina, vincristina, prednisona e PEG (fase I de indução); e ciclofosfamida, citarabina e 6-mercaptopurina (fase II de indução) + blinatumomabe; com rituximabe (caso CD20 positivo)	• Regime Larson CALGB 8811: daunorrubicina, vincristina, prednisona, PEG e ciclofosfamida; para pacientes com ≥60 anos, dose reduzida para ciclofosfamida, daunorrubicina e prednisona • Regime GRAALL-2005 (<60 anos): daunorrubicina, vincristina, prednisona, PEG e ciclofosfamida, com rituximabe (caso CD20 positivo) • Hiper-CVAD: ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona, alternando com alta dose de metotrexato e citarabina ± blinatumomabe, com rituximabe (caso CD20 positivo) • Regime de LLA USC/MSKCC baseado no regime CCG-1882 (<60 anos): daunorrubicina, vincristina, prednisona e metotrexato com PEG modificado • Regime 4-drug Linker (<60 anos): daunorrubicina, vincristina, PEG e prednisona, com rituximabe (caso CD20 positivo) • Regime MRC UKALLXII/ECOG1993: daunorrubicina, vincristina, prednisona e PEG (fase I de indução); e ciclofosfamida, citarabina e 6-mercaptopurina (fase II de indução)	-

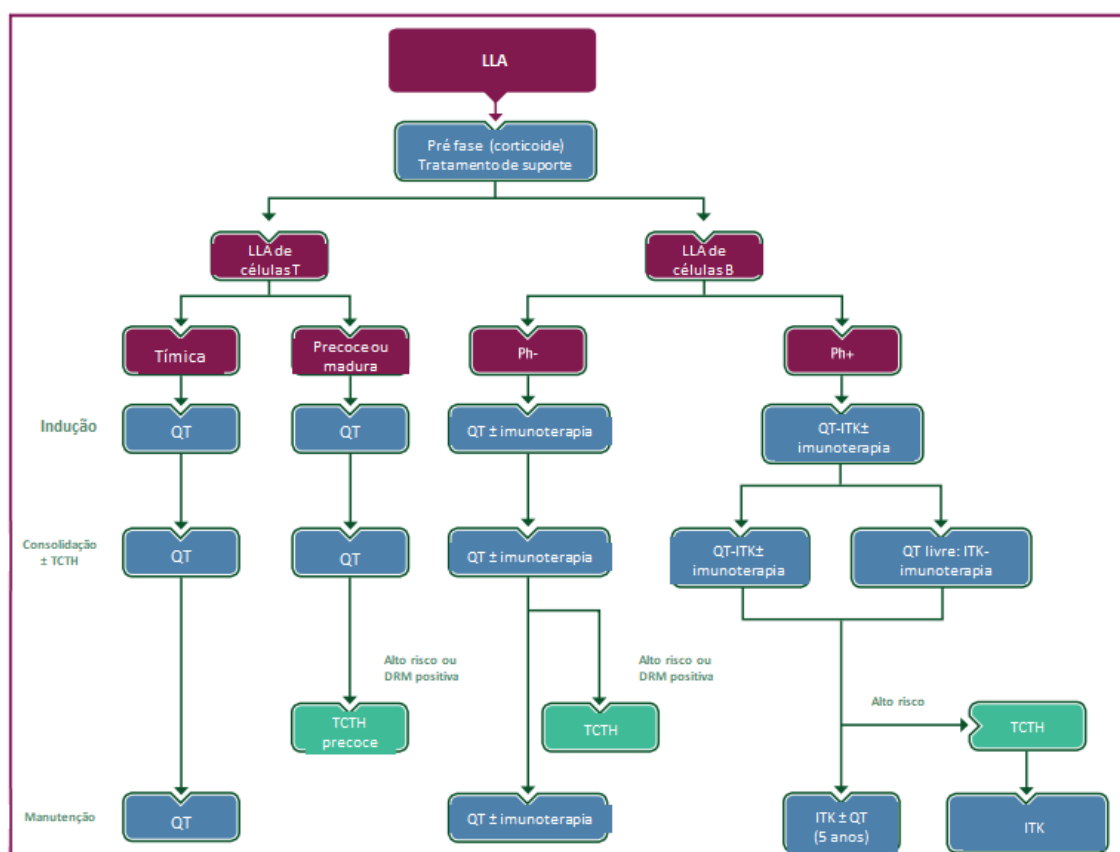
Preferência	Outros regimes	Utilizado em certas circunstâncias
	• Blinatumomabe • Inotuzumabe + ozogamicina + mini-hiper-CVD: ciclofosfamida, dexametasona, vincristina, alternando com metotrexato, citarabina ± blinatumomabe	

Fonte: NCCN, 2023. (4) LLA: leucemia linfoblástica aguda; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; PEG: polietilenoglicol; Ph-:Philadelphia negativo.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Segundo *guideline* publicado em 2024 pela ESMO, o paciente diagnosticado com LLA de células B, cromossomo Ph-, possui uma jornada intensa de tratamento,. A quimioterapia padrão com ou sem imunoterapia é recomendada, tanto na etapa de indução quanto na de consolidação, seguido pelo TCTH alogênico, em pacientes com alto risco ou DRM positiva (Figura 2). O TCTH ainda é a opção curativa em pacientes adultos com LLA, visando desfechos duradouros, a imunoterapia, incluindo o blinatumomabe, é recomendada para a obtenção de uma baixa carga de DRM ou negatividade para DRM antes do TCTH. Ademais, o *guideline* aborda que a consolidação com blinatumomabe melhora a resposta a DRM e o desfecho de pacientes com LLA de células B, cromossomo Ph- e a persistência da DRM após terapias de indução e consolidação. (7)

Figura 2. Recomendação de tratamento para pacientes diagnosticados com LLA.



Fonte: Hoelzer, 2024. (7) LLA: leucemia linfoblástica aguda; ITK: inibidor de tirosina quinase; Ph-: Philadelphia negativo; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo; QT: quimioterapia; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas (todos citados foram o alogênico). A terapia sistêmica com QT deve ser realizada em combinação

com terapia intratecal de prevenção de recidiva do sistema nervoso central em todos os pacientes. Roxo: categorias gerais ou estratificação; azul: terapia antineoplásica sistêmica; turquesa: combinação de tratamentos ou tratamentos sistêmicos.

2.7 Necessidades médicas não atendidas

A LLA de células B é uma doença rara, agressiva e de mal prognóstico em pacientes adultos. (1,23,24) Impacta de forma negativa na QVRS dos pacientes e está associada a importante impacto econômico. (36–38)

Pacientes adultos com LLA de células B que, após a terapia de indução, alcançam remissão, mas ainda apresentam DRM positiva, têm um prognóstico menos favorável do que aqueles com DRM negativa. A persistência da DRM é um indicador prognóstico de desfechos menos favoráveis e está associada a um maior risco de recidiva da doença, sendo cerca de 2,34 vezes maior do que entre aqueles que apresentam negatividade para DRM. Além disso, é considerada um marcador de resistência à quimioterapia e um preditor de resposta a tratamentos subsequentes. (4,8–13,41) Adicionalmente, a presença de DRM positiva antes do TCTH aumenta o risco de recidiva pós-transplante e diminui a sobrevida, sendo um preditor de prognóstico desfavorável após o TCTH em pacientes com LLA. (51) Por isso, guias internacionais mais recentes já recomendam a avaliação da DRM em pacientes em remissão após a terapia de indução, como forma de orientar o tratamento subsequente. (4,8–12)

Nesse cenário, em que a importância de se alcançar e manter a DRM negativa em pacientes com LLA de células B, cromossomo Ph- e em remissão após terapia de indução é reconhecida, observa-se que os pacientes com essa condição não possuem terapias de consolidação específicas no contexto do SUS. De fato, não há PCDTs ou DDTs para pacientes adultos com LLA de células B, com cromossomo Ph- e com DRM positiva no contexto do sistema público de saúde. Assim, tais pacientes acabam por manter-se subtratados com terapias de reintensificação, sem acesso às melhores terapias disponíveis, estando sujeitos a pior prognóstico e afastando a oportunidade de melhor desfecho após TCTH. (52)

É importante destacar que a DRM positiva é de difícil manejo, a quimioterapia se mostra ineficaz nesses casos. (6) Por isso, novas abordagens terapêuticas são essenciais para um desfecho favorável nos pacientes com LLA de células B e DRM positiva. (9)

Nesse cenário, surge o Blincyto® (blinatumomabe), um imunoterápico bispecífico ativador de 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, como uma opção para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva. (53) Blincyto® (blinatumomabe) já é recomendado por *guidelines* internacionais (NCCN e ESMO) e revisão narrativa para o tratamento dessa população. (4,7,39) Destaca-se que, Blincyto® (blinatumomabe) já está disponível no SUS, tendo obtido parecer positivo para sua incorporação na população pediátrica com LLA de células B em primeira recidiva medular de alto risco em 2023. (14) Devido ao impacto positivo no tratamento da doença promovido por Blincyto® (blinatumomabe) nessa população, foi criada a primeira Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alto Complexidade/Custo (APAC) exclusiva no país para o uso do produto na indicação destacada acima por meio da Portaria Nº 2.251, de 08/12/2023. (54)

3. Descrição da tecnologia proposta

Blincyto® (blinatumomabe) é uma molécula bispecífica ativadora de células T (BiTE®), com registro inicial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2017 (Tabela 3). (53,55)

Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária

Produto	Nº de registro	Data da publicação do registro	Validade do registro
Blincyto® (blinatumomabe)	102440011	17/04/2017	04/2027

Fonte: ANVISA, 2024. (55) ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O medicamento possui as seguintes indicações:

- Pacientes com LLA de linhagem B recidivada ou refratária; (53)
- **Pacientes adultos com LLA de células B com DRM positiva que já atingiram remissão completa.** (53)

No cenário internacional, Blincyto® (blinatumomabe) possui registro na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2015 e no FDA desde 2014, e possui indicação de bula similar à do Brasil. (56,57)

3.1 Posologia e modo de administração

Para o tratamento da LLA de linhagem B com DRM positiva, recomenda-se internação no mínimo nos primeiros três dias do primeiro ciclo e nos primeiros dois dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (em casos de interrupção do tratamento por quatro horas ou mais), recomenda-se supervisão por um profissional de saúde ou internação. As bolsas de infusão de Blincyto® (blinatumomabe) devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas. (53)

Blincyto® (blinatumomabe) é administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante por meio de uma bomba de infusão. Um ciclo único de tratamento

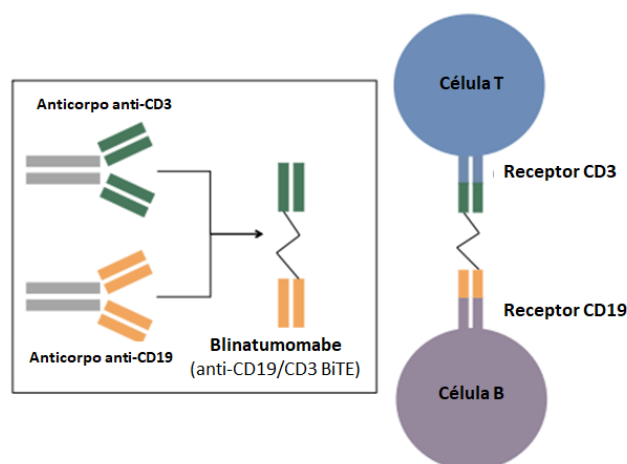
tem 28 dias (quatro semanas) de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias (duas semanas) sem tratamento. Os pacientes adultos com DRM positiva podem receber um ciclo de tratamento de indução seguidos por três ciclos adicionais de tratamento de consolidação com Blincyto® (blinatumomabe). Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa de 28 mcg/dia, do dia um ao dia 28 e o intervalo de tratamento é de 14 dias (dias 29 a 42). (53)

Destaca-se que Blincyto® (blinatumomabe) conta com um programa de suporte ao paciente e dentro do tratamento ambulatorial é oferecido a bomba de infusão, a bolsa de transporte da bomba e suporte de enfermagem. Outros benefícios incluem um kit de adesão (materiais impressos), suporte psicológico, acompanhamento do tratamento e um website dedicado ao programa.

3.2 Mecanismo de ação

O Blincyto® (blinatumomabe) é uma molécula BiTE® que ativa células T ao se ligar ao CD19, encontrado nas células B, e ao CD3, presente nas células T. Essa ligação promove a ativação das células T resultando em uma resposta antitumoral (Figura 3). O Blincyto® não depende de células T com receptores específicos ou de antígenos apresentados pelas células tumorais. Em vez disso, ele induz a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, o que leva à destruição das células-alvo por meio de enzimas proteolíticas. Além disso, o Blincyto® estimula a expressão de moléculas de adesão celular, a produção de proteínas citolíticas, a liberação de citocinas inflamatórias e a proliferação de células T, culminando na eliminação de células que expressam CD19. (53)

Figura 3. Construção e mecanismo de ação básico de Blincyto® (blinatumomabe).



Fonte: Sigmund, 2020. (58) BiTE: molécula bispecífica de células T, do inglês *bispecific T-cell engager*. Blincyto® (blinatumomabe) é composto por dois fragmentos de anticorpos de cadeia única variável que estão conectados por um *linker* flexível. Ele se liga às células B que expressam CD19 e às células T que expressam CD3, e posteriormente leva à formação de sinapses imunes entre células T e células B, resultando no direcionamento e lise das células B positivas para CD19 (não mostrado).

3.3 Informações de mercado

Em consulta a base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial, na presente data, a patente para o Blincyto® (blinatumomabe) foi expedida em 20/09/2022 para “uso de uma construção de anticorpo de cadeia simples bispecífica CD19xCD3 no tratamento de leucemia linfoblástica aguda” (pedido nº PI 0921482-8). (59)

3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Blincyto® (blinatumomabe) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2019), da Escócia (2020) e do Reino Unido (2019) (Tabela 4). (13,60,61)

Tabela 4. Avaliações de agências de ATS.

País	Ano	Status	População
Austrália (60)	2019	Incorporado	Pacientes com LLA precursor de célula B, com DRM+ e com remissão hematológica completa
Escócia (61)	2020	Incorporado	Pacientes adultos com LLA precursor de célula B, com CD19 positivo, com cromossomo Ph- em primeira ou segunda remissão completa e com DRM maior ou igual a 0,1%
Reino Unido (13)	2019	Incorporado	Pacientes adultos com LLA precursor de célula B, com CD19 positivo, com cromossomo Ph- e com DRM de pelo menos 0,1%, se apenas: • a doença estiver em primeira remissão completa e • o fabricante fornecer a terapia de acordo com o arranjo comercial

Fonte: elaboração própria. ATS: avaliação de tecnologia em saúde; DRM: doença residual mínima; Ph-: Philadelphia negativo.

3.5 Posicionamento no mercado atual

O NCCN e a ESMO (2024) recomenda Blincyto® (blinatumomabe) para pacientes de 15 anos de idade ou mais diagnosticados com LLA de células B, com cromossomo Ph- e DRM positiva. (4)

Destaca-se que no contexto do SUS, Blincyto® (blinatumomabe) já está disponível para pacientes pediátricos com LLA de células B em primeira recidiva medular de alto risco, sendo sua avaliação de incorporação realizada no ano de 2023. (14)

4. Descrição das tecnologias alternativas

Não há PCDT ou DDTs específicos para o tratamento de LLA de células B, cromossomo Ph- e/ou com DRM positiva em pacientes adultos. Portanto, no SUS não possui uma tecnologia alternativa aprovada para essa população.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.
I - Intervenção	Blincyto® (blinatumomabe).
C - Comparação	Sem restrição de comparador.
O - Desfechos	Avaliação clínica: SG, sobrevida livre de recidiva, resposta de DRM, duração da remissão, segurança ou QVRS.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECs.

Fonte: elaboração própria. DRM: doença residual mínima; ECs: ensaios clínicos; SG: sobrevida global LLA: leucemia linfoblástica aguda; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; Ph-:Philadelphia negativo.

Pergunta: Blincyto® (blinatumomabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa?

5.1.1 Intervenção

Blincyto® (blinatumomabe).

5.1.2 População

Pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

Não há PCDT ou DDTs específicos para o tratamento de LLA de células B, cromossomo Ph- em pacientes adultos. Assim, optou-se por não restringir os comparadores.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos (ECs) que avaliaram Blincyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e DRM positiva que já atingiram remissão completa. As buscas eletrônicas foram realizadas até dezembro de 2023 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia		Linha da Intervenção	
PUBMED	(((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Leukemia, Acute Lymphoblastic" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Leukemia, Lymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Lymphocytic, Acute" OR "Lymphoblastic Leukemia, Acute")) AND ((("blinatumomab" [Supplementary Concept] OR "blinatumomab" OR "MT-103 antibody" OR "antibody MT-103" OR "Blincyto" OR "MEDI-538")))))		(((("blinatumomab" [Supplementary Concept] OR "blinatumomab" OR "MT-103 antibody" OR "antibody MT-103" OR "Blincyto" OR "MEDI-538")))))	
LILACS	(("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras"))		(("blinatumomab" OR "blinatumomabe"))	
BIBLIOTECA COCHRANE	#1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	#2	"blinatumomab"
EMBASE	('acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphatic leukaemia' OR 'acute lymphatic leukemia' OR 'acute lympho-blastic leukemia' OR 'acute lymphoblastic leukaemia' OR 'acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphoblastic leukemias' OR 'acute lymphocyte leukaemia' OR 'acute lymphocyte leukemia' OR 'acute lymphocytic leukaemia' OR 'acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphoid leukaemia' OR 'acute lymphoid leukemia' OR 'leukaemia, acute lymphoblastic' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute' OR 'leukemia, acute lymphatic' OR 'leukemia, acute lymphoblastic' OR 'leukemia, lymphocytic, acute' OR 'lymphatic leukaemia, acute' OR 'lymphatic leukemia, acute' OR 'lymphoblastic leukaemia, acute' OR 'lymphoblastic leukemia, acute') AND ('blinatumomab'/exp OR 'amg 103' OR 'amg103' OR 'blinatumomab' OR 'blincyto' OR 'medi 538' OR 'medi538' OR 'mt 103' OR 'mt103')			

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Leukemia, Acute Lymphoblastic" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Leukemia, Lymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Lymphocytic, Acute" OR "Lymphoblastic Leukemia, Acute")) AND ("blinatumomab" [Supplementary Concept] OR "blinatumomab" OR "MT-103 antibody" OR "antibody MT-103" OR "Blincyto" OR "MEDI-538")))

Resultados: 694 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras")) AND (("blinatumomab" OR "blinatumomabe")))

Resultados: 4 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#2 "blinatumomab"

#3 #1 AND #2

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

('acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphatic leukaemia' OR 'acute lymphatic leukemia' OR 'acute lympho-blastic leukemia' OR 'acute lymphoblastic leukaemia' OR 'acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphoblastic leukemias' OR 'acute lymphocyte leukaemia' OR 'acute lymphocyte leukemia' OR 'acute lymphocytic leukaemia' OR 'acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphoid leukaemia' OR 'acute lymphoid leukemia' OR 'leukaemia, acute lymphoblastic' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute' OR 'leukemia, acute lymphatic' OR 'leukemia, acute lymphoblastic' OR 'leukemia, lymphocytic, acute' OR 'lymphatic leukaemia, acute' OR 'lymphatic leukemia, acute' OR 'lymphoblastic leukaemia, acute' OR 'lymphoblastic leukemia, acute') AND ('blinatumomab'/exp OR 'amg 103' OR 'amg103' OR 'blinatumomab' OR 'blincyto' OR 'medi 538' OR 'medi538' OR 'mt 103' OR 'mt103')

Resultados: 2.565 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECs;
- Incluindo pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa em uso de Blincyto® (blinatumomabe).

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de fase I, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados Tabela 10 e na Tabela 11. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (62), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 8).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (63)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (64)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (65) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (66)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (67)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (68)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (62), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

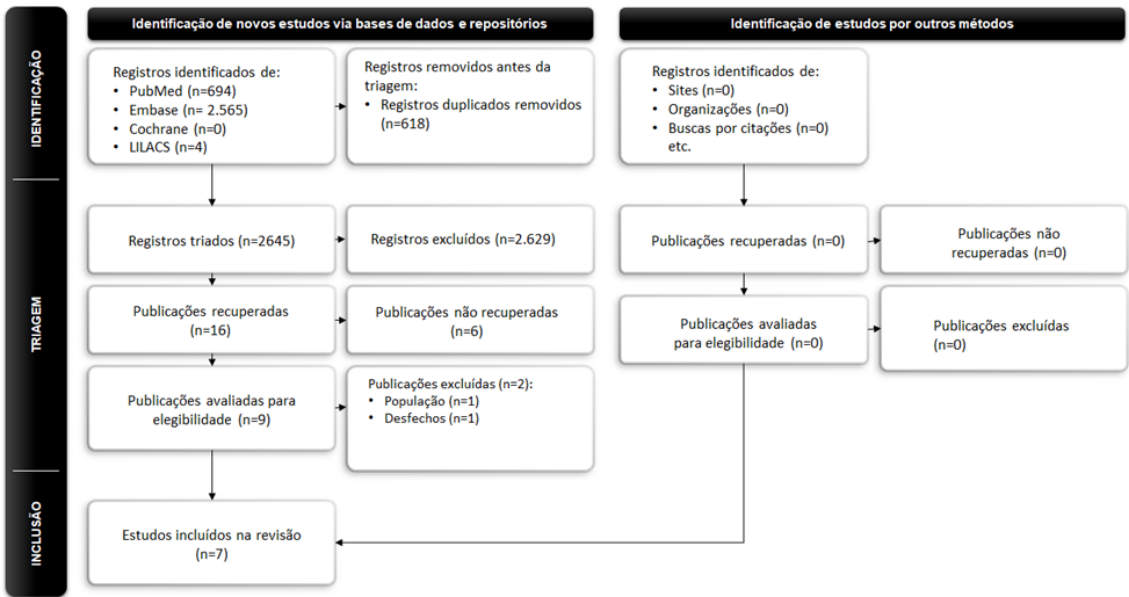
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 3.263 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram nove citações para leitura na íntegra. Dessas, sete citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4; Tabela 9).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 10 e na Tabela 11.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 9. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Topp <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2011	(69)
2. Topp <i>et al.</i>	<i>Blood</i>	2012	(70)
3. Gökbüget <i>et al.</i>	<i>Haematologica</i>	2017	(71)
4. Gökbüget <i>et al.</i>	<i>Blood</i>	2018	(72)
5. Gökbüget <i>et al.</i>	<i>European Journal of Haematology</i>	2020	(52)
6. Gökbüget <i>et al.</i>	<i>Leukemia and Lymphoma</i>	2020	(73)
7. Jabbour <i>et al.</i>	<i>American Journal of Hematology</i>	2022	(74)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos três ECs e suas análises adicionais e uma comparação indireta, publicados em sete artigos. A comparação indireta avaliou blinatumomabe frente a terapia padrão, enquanto os ECs foram estudos de braço único, avaliando apenas blinatumomabe. (69–74)

A Tabela 10 e a Tabela 11 resumem os principais resultados e características dessas publicações.

Tabela 10. Resumo dos estudos incluídos (1).

Autor, data		Topp, 2011 (69)	Topp, 2012 (70)	Gökbuget, 2017 (71)
Locais de condução do estudo		Alemanha	Idem à Topp <i>et al.</i> , 2011 (69)	Idem à Topp <i>et al.</i> , 2011 (69)
Fontes de financiamento		Interdisciplinary Center for Clinical Research of Würzburg University	Interdisciplinary Center for Clinical Research of Würzburg University e Early Clinical Trial Unit of the Comprehensive Cancer Center Mainfranken	Amgen
Desenho		EC de fase II, aberto, braço único, multicêntrico	Análise em longo prazo de sobrevida livre de recidiva de Topp <i>et al.</i> , 2011 (69)	Análise em cinco anos da sobrevida livre de recidiva de Topp <i>et al.</i> , 2011 (69)
População		Pacientes adultos com LLA de linhagem B com remissão hematológica completa, expressão de precursor de fenótipo de células B e que nunca alcançaram DRM negativa ou que a DRM negativa se tornou positiva, com carga de DRM quantificável de $\geq 1 \times 10^{-4}$ após consolidação em primeira linha	Idem à Topp <i>et al.</i> , 2011 (69)	Idem à Topp <i>et al.</i> , 2011 (69)
Intervenção e comparadores		Blinatumomabe	Blinatumomabe	Blinatumomabe
Desfechos principais				
Resposta de DRM		• Resposta completa, n: 16/20 • Taxa de resposta: 80%	-	-
Sobrevida livre de remissão		• Remissão hematológica: n=16/20 • Taxa de sobrevida livre de recidiva: 78%	• Remissão hematológica: n=12/20 • Remissão hematológica de pacientes com cromossomo Ph-: n=4/6 • Taxa de sobrevida livre de recidiva: 61%	• Remissão hematológica: n=10/20 • Remissão hematológica de pacientes com cromossomo Ph-: n=4/6

		• Taxa de sobrevida livre de recidiva: 50%	
SG	-		-
Duração da remissão	• Tempo até recidiva: 98 a 198 dias		-
	Qualquer EA ≥ grau 3: 81,0%		
	EAs mais comuns de graus 3/4:		
Segurança	• Linfopenia: 33,3% • Redução de imunoglobulina sérica: 23,8% • Leucopenia: 9,5% • Infecção relacionada ao cateter: 9,5%	Dois novos EAs reportados (hemorragia pulmonar e recorrência de câncer de mama metastático)	

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; DRM: doença residual mínima; EC: ensaio clínico; EA: evento adverso.

Tabela 11. Resumo dos estudos incluídos (2).

Autor, data		Gökbuget, 2018 (72)	Gökbuget, 2020 (73)	Jabbour, 2022 (74)	Gökbuget, 2020 (52)
Locais de condução do estudo		Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Polônia, Romênia, Rússia, Espanha e Reino Unido	Idem à Gökbuget <i>et al.</i> , 2018 (72)	Estados Unidos	Não se aplica
Fontes de financiamento		Amgen	Idem à Gökbuget <i>et al.</i> , 2018 (72)	Amgen	Amgen
Desenho		EC de fase II, aberto, braço único, multicêntrico	Análise em cinco anos do estudo BLAST (73)	EC de fase II, aberto, braço único	Comparação indireta
População		Pacientes adultos com LLA de linhagem B, em primeira ou última remissão hematológica completa, com DRM persistente ou recorrente $\geq 1 \times 10^{-3}$ após no mínimo três blocos de quimioterapia intensiva	Idem à Gökbuget <i>et al.</i> , 2018 (72)	Pacientes adultos com LLA de linhagem B cromossomo Ph- ou Ph+, em remissão morfológica com DRM detectável por falha a resposta de DRM ou recidiva de DRM	Pacientes com LLA de linhagem B em remissão completa, mas com DRM positiva ($\geq 10^{-4}$)
Intervenção e comparadores		Blinatumomabe	Blinatumomabe	Blinatumomabe	Blinatumomabe e terapia padrão
Desfechos principais					
Resposta de DRM		- Resposta completa, n: 88/113 - Taxa de resposta, % (IC 95%): 78 (69 a 85)	-	- Resposta completa, n: 26/37 - Taxa de resposta, %: 73 - Taxa de resposta em pacientes com cromossomo Ph-, %: 84	-

Sobrevida livre de remissão	- Taxa em 18 meses, % (IC 95%): 54 (33 a 70)* - Mediana, meses (IC 95%): 18,9 (12,3 a 35,2)*	-	- Mediana, meses: 61 - Taxa em três anos, % (IC 95%): 63 (43 a 77)	- Taxa em 18 meses, % (IC 95%) – Terapia padrão: 39 (33 a 78); Blinatumomabe: 67 (58 a 78) - Blinatumomabe <i>versus</i> terapia padrão – HR (IC 95%) para risco de recidiva ou morte: 0,50 (0,32 a 0,78); p-valor=0,002
	Mediana, meses (IC 95%): 36,5 (19,8 a não estimável)*	- Mediana, meses (IC 95%): 36,5 meses (22,0 a não alcançável) - Taxa em cinco anos, % (IC 95%): 43 (34 a 52)	- Mediana, meses: não alcançada - Taxa em três anos, % (IC 95%): 67 (46 a 81)	- Taxa em 18 meses, % (IC 95%) – Terapia padrão: 55 (48 a 63); Blinatumomabe: 71 (62 a 81) - Blinatumomabe <i>versus</i> terapia padrão – HR (IC 95%) para risco de morte: 0,76 (0,47 a 1,24)
Duração da remissão	Não alcançada*	-	-	-
Segurança	Qualquer EA, n (%): 116 (10)		Qualquer EA, n (%): 17 (46)	
	- EAs grau 3: 33% - EAs grau 4: 27% - EAs fatais durante tratamento (após tratamento), n: 2 EAs não neurológicas mais comuns de qualquer grau (grau 3) - Pirexia: 89% - Cefaleia: 38% - Neutropenia: 16%	-	- EAs fatais: 0% - EAs neurológicos grau 3, n (%): 4 (11)	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

Internal Use Only Medical and Scientific Affairs

EAs neurológicos mais comuns

(qualquer grau/≥grau 3)

- Tremor: 30%
- Afasia: 13%
- Tontura: 8%

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; Ph-:Philadelphia negativo; DRM: doença residual mínima; EC: ensaio clínico; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; EA: evento adverso.

*Dados relatados para 110 pacientes que apresentavam Ph- e <5% dos blastos no *baseline*.

CONFIDENTIAL

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Amgen.

Internal Use Only Medical and Scientific Affairs

EC alemão

Topp 2011 – análise primária

Topp *et al.*, 2011 (69) conduziram um EC de fase II aberto e de braço único, com o objetivo de investigar se o uso de blinatumomabe como agente único pode induzir negativação da DRM em pacientes com LLA de células B e DRM positiva.

Foram incluídos pacientes adultos com LLA de linhagem B com remissão hematológica completa, e expressão de precursor de fenótipo de células B e que não alcançaram DRM negativa ou que a DRM negativa se tornou positiva, com carga de DRM quantificável de $\geq 1 \times 10^{-4}$ após primeiro bloco de consolidação em primeira linha. Foram excluídos pacientes com TCTH alogênico prévio, com doença autoimune ou histórico de envolvimento extramedular ou patologia do sistema nervoso central, além de pacientes submetidos à radioterapia, ou TCTH autólogo ou uso de anticorpos monoclonais em até seis semanas antes do estudo, entre outros critérios.

Os pacientes elegíveis receberam blinatumomabe como infusão contínua em dose de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ horas durante quatro semanas, seguido de período livre de tratamento por duas semanas, o que levou a um ciclo de seis semanas. Para pacientes com doadores, o TCTH foi oferecido em qualquer momento após o primeiro ciclo com blinatumomabe. Os pacientes respondedores receberam autorização para receberem mais três ciclos de consolidação adicionais com blinatumomabe.

O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta de DRM, definida como incidência de DRM negativa em intervalo de quatro ciclos de tratamento com blinatumomabe. Outros desfechos de eficácia avaliados foram sobrevida livre de recidiva e recidiva clínica. Ainda, o objetivo secundário foi avaliação da segurança e tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do blinatumomabe.

Foram incluídos 21 pacientes, dos quais 20 apresentavam resposta avaliável. Desses 20, 15 nunca haviam apresentado DRM negativa antes da inclusão no estudo e foram classificados como molecularmente refratários ao tratamento convencional.

Em termos de eficácia, a conversão de DRM positiva para DRM negativa ocorreu em 16/20 pacientes com dados avaliáveis após o primeiro ciclo de terapia. Isso resultou em uma taxa de resposta de 80% (Tabela 12). Todas as respostas de DRM foram observadas já ao final do

primeiro ciclo de tratamento e 12 dos 16 pacientes respondedores nunca haviam alcançado DRM negativa em qualquer intervalo anterior ao tratamento com blinatumomabe.

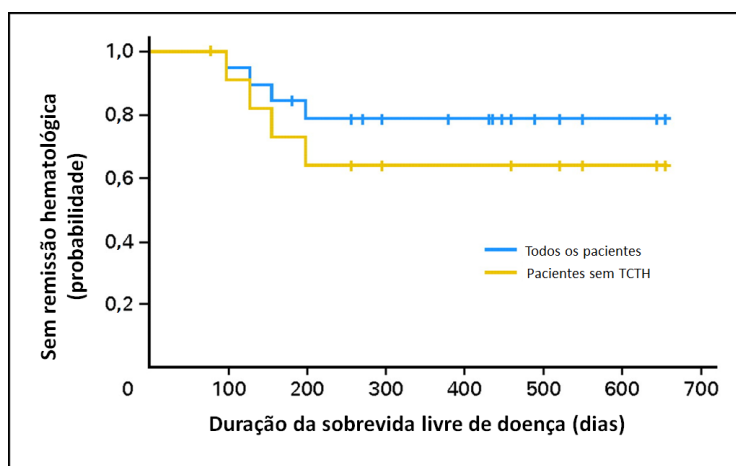
Tabela 12. Visão geral dos dados de resposta ao blinatumomabe.

Categoria da resposta		Número de pacientes incluídos	Número de pacientes respondedores
Resposta avaliável		20	16
Resposta de acordo com ciclo anterior*			
Doença refratária	molecularmente	15	12
Molecularmente recidiva		5	4
Resposta de acordo com a taxa de DRM antes do tratamento com blinatumomabe†			
$\geq 10^{-2}$		11	10
$< 10^{-2}$ a $\geq 10^{-3}$		5	4
$< 10^{-3}$ a $\geq 10^{-4}$		4	2

Fonte: Topp, 2011. (69) O início da resposta à DRM foi alcançado em todos os pacientes que responderam após quatro semanas de tratamento. DRM: doença residual mínima. *Cinco pacientes foram positivos para *BCR-ABL* (três desses pacientes responderam). †Níveis determinados pela reação em cadeia da polimerase quantitativa.

Em mediana de 405 dias de seguimento (amplitude: 78 a 655), 16/20 pacientes estavam em remissão hematológica, correspondendo a uma taxa de sobrevida livre de recidiva de 78% (Figura 5). Ainda, quatro pacientes apresentaram recidiva clínica, sendo que nenhum deles foi submetido ao transplante após completar o tratamento com blinatumomabe. Tempo até recidiva nestes quatro pacientes variou de 98 dias a 198 dias.

Figura 5. Tempo até recidiva clínica.



Fonte: Topp, 2011. (69) TCTH: transplante de célula tronco hematopoiéticas.

Em termos de segurança, 81,0% dos pacientes apresentaram EAs de grau 3 ou 4, sendo linfopenia o mais frequente (33,3%). Independente do grau, os EAs mais frequentes foram: pirexia, calafrios, redução de imunoglobulina sérica, e hipocalemia. A maioria dos EAs foi transitória. Não foram reportados óbitos relacionados ao uso de blinatumomabe. Com relação aos EAs neurológicos, foram reportados quatro EAs de grau 3 ou 4 (síncope/convulsão, crise epilética, cefaleia e sonolência) e todos foram resolvidos. (Tabela 13).

Tabela 13. EAs de graus 3 ou 4, independente da causa.

Sistema de classificação MedDRA	Número de pacientes (n=21)	%	EAs não resolvidos de ≤1 (n)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Leucopenia	2	9,5	1
Linfopenia	7	33,3	0
Granulocitopenia	1	4,8	0
Trombocitopenia	1	4,8	0
Investigações			
Aumento de ALT	1	4,8	0
Redução de albumina sanguínea	1	4,8	0
Redução de amilase sanguínea	1	4,8	0

Redução de imunoglobulina sérica	5	23,8	5
Aumento de gama glutamil transferase	1	4,8	0
Infecções e infestações			
Infecção relacionada ao cateter	2	9,5	0
Sepse bacteriana/ <i>Escherichia</i>	1	4,8	0
Broncopneumonia	1	4,8	0
Distúrbios do sistema nervoso			
Síncope/convulsão	1	4,8	0
Crise epilética	1	4,8	0
Cefaleia	1	4,8	0
Sonolência	1	4,8	0
Distúrbios gerais e reações no local da injeção			
Trombose relacionada ao cateter/complicações do dispositivo médico (descolamento do cateter)	1	4,8	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			
Hipocalcemia	1	4,8	0

Fonte: Topp, 2011. (69) EA: evento adverso; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; ALT: alanina aminotransferase

Topp 2012 – análise de longo prazo de sobrevida livre de recidiva

Topp *et al.*, 2012 (70) reportaram os dados de longo prazo (mediana de seguimento de 33 meses) de sobrevida livre de recidiva do estudo alemão (69).

Na data de corte, 12 pacientes ainda estavam em remissão completa e com isso, a taxa de sobrevida livre de recidiva foi de 61%. O limite inferior do IC 95% para a mediana de sobrevida livre de recidiva foi de 19,1 meses nos 16 respondedores de DRM e de 3,2 meses nos quatro não respondedores.

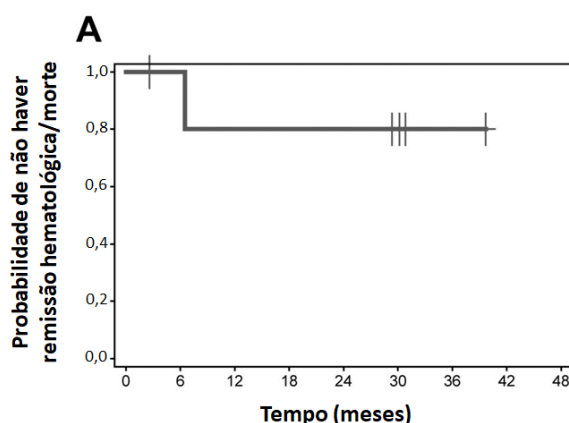
Adicionalmente, nove dos 20 pacientes com dados avaliáveis foram submetidos ao TCTH alogênico após tratamento com blinatumomabe, e a mediana de tempo entre completar o tratamento com blinatumomabe e o transplante foi de 0,7 meses. No período de seguimento

do estudo, seis dos nove pacientes submetidos ao transplante estavam em remissão completa, o que indicou uma taxa de sobrevida livre de recidiva de 65%.

Dos onze pacientes que não foram submetidos ao TCTH alogênico, seis estavam em remissão hematológica completa (sobrevida livre de recidiva: 60%), um paciente retirou consentimento após 2,6 meses e quatro recidivaram em intervalo de 3,2 a 6,5 meses.

Nenhum dos pacientes com cromossomo Ph- respondedores (n=6) que não receberam TCTH alogênico após blinatumomabe receberam qualquer outra terapia após blinatumomabe. Além disso, quatro estavam em remissão completa hematológica e molecular em mediana de 30 meses de seguimento (Figura 6).

Figura 6. Sobrevida livre de remissão.



Fonte: Topp, 2012. (70)

Gökbüget 2017 – análise em cinco anos da sobrevida livre de recidiva

Gökbüget *et al.*, 2017 (71) reportaram os dados da análise de sobrevida livre de recidiva de blinatumomabe em cinco anos no estudo alemão (69). Essa análise final reportou dos dados após o último paciente ter completado a última visita, com mediana de seguimento de 50,8 meses.

Assim, observou-se que 50% dos pacientes (n=10/20) ainda estavam em remissão cinco anos após iniciar o tratamento com blinatumomabe. Como mencionado na análise anterior, nove

pacientes prosseguiram ao TCTH, sendo sete com resposta DRM e dois sem resposta, ou seja, DRM positiva. Cinco dos nove pacientes submetidos ao TCTH e cinco dos onze pacientes que não foram submetidos ao transplante se mantiveram em remissão completa cinco anos após o tratamento com blinatumomabe.

Na análise específica para os 15 pacientes cromossomo Ph-, quatro de seis pacientes que não receberam TCTH ou qualquer terapia subsequente estavam em remissão hematológica cinco anos após início do tratamento com blinatumomabe.

Em relação à segurança, dois novos EAs de grau 3 ou 4 (hemorragia e recorrência de câncer de mama metastático) foram reportados na análise final. Nenhum desses EAs foi considerado relacionado ao tratamento com blinatumomabe.

EC BLAST

Gökbüget 2018 – análise primária

Gökbüget *et al.*, 2018 (72) conduziram um EC de fase II aberto e de braço único, com o objetivo de reportar a eficácia e segurança de blinatumomabe como agente único em pacientes adultos com LLA de células B e DRM positiva.

Foram incluídos pacientes adultos com LLA de linhagem B, em primeira remissão hematológica completa ou em remissão hematológica completa posterior, com DRM positiva persistente ou recorrente $\geq 1 \times 10^{-3}$ após no mínimo três blocos de quimioterapia intensiva.

Os pacientes elegíveis receberam blinatumomabe em infusão contínua com dose de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ por quatro semanas, seguido de período livre de tratamento por duas semanas, levando a um ciclo total de seis semanas de terapia, por até quatro ciclos. Os pacientes poderiam receber TCTH a qualquer momento após o ciclo um a critério do investigador.

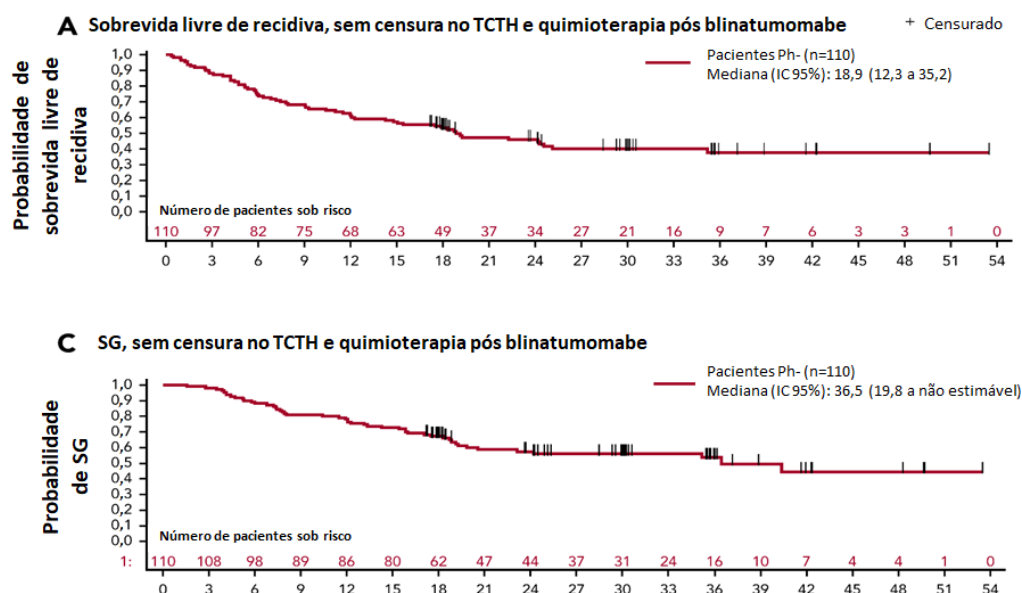
O desfecho primário foi a taxa de resposta completa da DRM após o ciclo um de blinatumomabe. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de recidiva hematológica em 18 meses, SG, duração da remissão hematológica e segurança.

Foram incluídos 116 pacientes que receberam pelo menos uma infusão de blinatumomabe. Entre esses pacientes, 47% dos pacientes incluídos possuíam DRM $\geq 10^{-2}$ e 35% se encontravam em segunda ou subsequente remissão hematológica completa. O conjunto de dados da análise

do desfecho primário considerou 113 pacientes que apresentaram marcadores de DRM avaliáveis. Deles, 78% (IC 95%: 69 a 85; n=88) alcançaram a negativação da DRM após o ciclo um. Dois pacientes alcançaram esse desfecho após o ciclo dois, mas nenhum após os ciclos três e quatro.

Dos pacientes incluídos, 110 apresentavam cromossomo Ph- e <5% dos blastos no *baseline*. Dentre esses, a sobrevida livre de recidiva em 18 meses foi de 54% (IC 95%: 33 a 70). Para esses pacientes, a mediana de sobrevida livre de recidiva foi de 18,9 meses (IC 95%: 12,3 a 35,2), com mediana de seguimento de 29,9 meses. A mediana de duração da remissão hematológica não foi alcançada e a mediana de SG foi de 36,5 meses (IC 95%: 19,8 a não estimável; Figura 7).

Figura 7. Sobrevida livre de recidiva e SG



Fonte: Gökbüget, 2018. (72) SG: sobrevida global.

Em termos de segurança, todos os pacientes apresentaram pelo menos um EA durante o ciclo um. Já durante os ciclos dois, três e quatro, as proporções de pacientes com EAs foram de 85%, 79% e 75%, respectivamente. As proporções de EAs de grau 3 e de grau 4 foram de 33% e 27%, respectivamente. Dessas, 20% e 18%, respectivamente, ocorreram durante o ciclo um e 11% cada, no ciclo dois.

Dois EAs fatais foram reportados durante o tratamento, ambos no ciclo um, sendo um caso de pneumonite atípica por influenza e um caso de hemorragia subdural. Apenas o primeiro caso foi considerado pelo investigador relacionado ao tratamento. Quatro EAs fatais foram reportados após tratamento com blinatumomabe, incluído dois em pacientes que receberam TCTH após terapia (Tabela 14). Foram reportados EAs neurológicos de qualquer grau em 53% dos pacientes (n= 63), com uma redução na frequência com o aumento dos ciclos (ciclo um: 47%; ciclo dois: 24%; ciclo três e quatro: 15%).

Tabela 14. Resumo dos EAs* .

N (%)	Todos os pacientes (n=116)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
Qualquer EA	116 (100)	38 (33)	31 (27)
EAs não neurológicos, pior que grau ≥3 ocorrendo em ≥3% dos pacientes			
Pirexia	103 (89)	9 (8)	0 (0)
Cefaleia	44 (38)	4 (3)	0 (0)
Neutropenia	18 (16)	2 (2)	16 (14)
Leucopenia	8 (7)	5 (4)	2 (2)
Anemia	7 (6)	4 (3)	1 (1)
Aumento de ALT	7 (6)	2 (2)	4 (3)
Trombocitopenia	6 (5)	2 (2)	3 (3)
Aumento de AST	5 (4)	1 (1)	3 (3)
Qualquer EA neurológico†	61 (53)	12 (10)	3 (3)
EAs neurológicos pior que grau ≥3			
Tremor	35 (30)	6 (5)	0 (0)
Afasia	15 (13)	1 (1)	0 (0)
Tontura	9 (8)	1 (1)	0 (0)
Estado confuso	6 (5)	1 (1)	0 (0)
Encefalopatia	6 (5)	3 (3)	2 (2)
Crise epilética	3 (3)	1 (1)	1 (1)

Desorientação	3 (3)	1 (1)	0 (0)
Nível de consciência deprimido	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Convulsão tônico-clônica generalizada	1 (1)	1 (1)	0 (0)

Fonte: Gökbüget, 2018. (72) EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

*Todos os eventos adversos, independentemente da causa, ocorridos durante o período de tratamento + 30 dias. 31% dos pacientes (n=36) tiveram interrupções do tratamento devido a eventos adversos emergentes do tratamento, principalmente devido a eventos neurológicos e sintomas semelhantes aos da gripe. Os que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram pirexia (8%); e afasia, encefalopatia, overdose, tremor, aumento de ALT, aumento de AST e calafrios (3% cada). †Entre todos os pacientes. Mais de um evento adverso pode ter ocorrido em alguns pacientes.

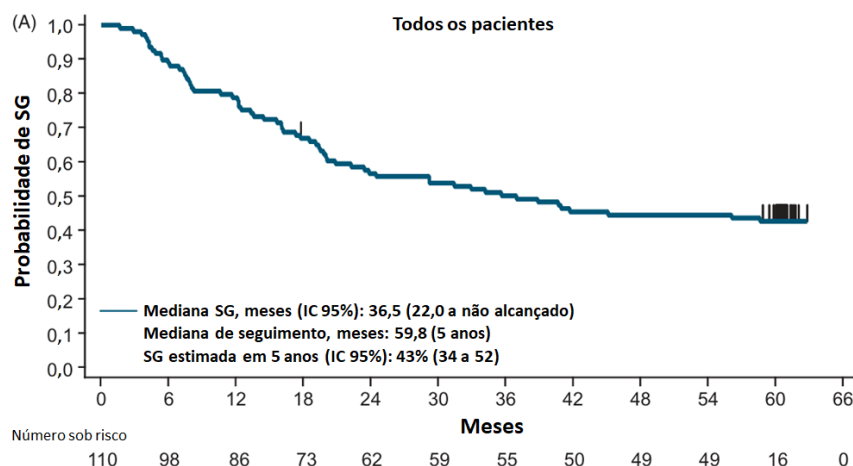
Os autores concluíram que, os resultados presentes nessa publicação, corroboram e ampliam o que foi observado no estudo piloto (69,70), no qual 80% dos pacientes alcançaram uma resposta negativa para DRM. Em contraste com a análise piloto, este estudo incluiu pacientes com DRM $\geq 10^{-3}$ em comparação com $\geq 10^{-4}$ e em segunda ou subsequentes em remissão completa, que são características clínicas que indicam um prognóstico desfavorável. Apesar da inclusão dessa população com risco aumentado, em todos os grupos avaliados, as taxas de resposta completa da DRM foram altas, e não foi observada relação entre as características do *baseline* à resposta da DRM após um ciclo de tratamento.

Gökbüget 2020 – análise em cinco anos do estudo BLAST

Gökbüget *et al.*, 2020 (73) reportaram os dados do estudo BLAST (72) em cinco anos. Os dados dessa análise incluíram aqueles até janeiro de 2019, quando o último paciente completou a avaliação final de cinco anos.

Com uma mediana de seguimento de 59,8 meses, a mediana da SG foi de 36,5 meses (IC 95%: 22,0 a não alcançável) e a taxa de SG em cinco anos de 43% (IC 95%: 34 a 52; Figura 8).

Figura 8. Análise Kaplan-Meier de SG em adultos com DRM no *baseline*.



Fonte: Gökbuget, 2020 (73) SG: sobrevida global; DRM: doença residual mínima; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

A mediana de SG dentre os pacientes com resposta DRM completa não foi alcançada (IC 95%: 29,5 a não alcançada), enquanto essa medida para aqueles sem resposta completa foi de 14,4 meses (IC 95%: 3,8 a 32,3; p-valor=0,002). A taxa de SG em cinco anos para pacientes com resposta DRM completa foi de 50% (IC 95%: 39 a 60).

O TCTH alogênico foi realizado em 74 pacientes que alcançaram remissão completa contínua após blinatumomabe. A mediana de tempo entre o tratamento com blinatumomabe e o TCTH em remissão completa foi de três meses. Ainda, 82% dos pacientes que receberam TCTH haviam alcançado remissão completa de DRM durante o tratamento com blinatumomabe e antes do TCTH. A mediana de SG em pacientes submetidos ao TCTH, em remissão completa contínua e com remissão completa de DRM não foi alcançada. Já a mediana de SG em pacientes submetidos ao TCTH, em remissão completa contínua e sem remissão completa de MRD foi de 16,5 meses (p-valor=0,065).

EC NCT02458014

Jabbour 2022 – análise primária

Jabbour *et al.*, 2022 (74) conduziram um EC de fase II, aberto e de braço único com o objetivo de avaliar o uso de blinatumomabe em pacientes com LLA de células B, DRM positivo (considerando o limite de $\geq 10^{-4}$) e cromossomo Ph+ ou Ph-.

Foram incluídos pacientes adultos com LLA de linhagem B cromossomo Ph- ou Ph+, em remissão morfológica com DRM detectável que nunca alcançaram DRM negativa ou que a DRM uma vez negativa, se tornou positiva. Foram excluídos pacientes com doença do sistema nervoso central ativa ou doença extramedular ativa, ou com uso prévio de anticorpo monoclonal ou em uso prévio de radioterapia nas duas semanas anteriores a inclusão no estudo.

Os pacientes elegíveis receberam blinatumomabe como infusão intravenosa contínua em dose de 28 mcg por dia por quatro semanas, seguido de período sem tratamento de duas semanas, completando um ciclo de seis semanas. Durante os primeiros dois dias do primeiro ciclo, os pacientes receberam 9 mcg por dia para mitigar e monitorar EAs associados ao sistema nervoso central e síndrome de liberação de citocinas. No terceiro dia, se não houvesse EAs, a dose foi escalada para 28 mcg por dia e foram liberados para infusão ambulatorial a partir do dia sete. Os pacientes receberam até cinco ciclos de blinatumomabe e a decisão de prosseguir para TCTH alogênico foi a critério médico, no entanto, a recomendação geral foi de que o paciente fosse encaminhado para TCTH alogênico quando obtivesse resposta ao tratamento com blinatumomabe.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de recidiva. Já os desfechos secundários foram SG, taxa de DRM negativa e segurança.

Foram incluídos 37 pacientes. Desses, 70% (n=26) alcançaram resposta completa de DRM em até dois ciclos de blinatumomabe, dos quais 92% (n=24) apresentaram resposta já após o primeiro ciclo. A taxa de resposta global de DRM foi de 73%. Dentre os pacientes cromossomo Ph- (n=19), essa taxa foi de 84% e a mediana de tempo até resposta completa de DRM foi de 41 dias (amplitude: 12 a 92).

A mediana de sobrevida livre de recidiva foi de 61 meses, enquanto a mediana de SG não foi alcançada. A taxa de sobrevida livre de recidiva em três anos foi de 63% (IC 95%: 43 a 77) e a taxa de SG em três anos foi de 67% (IC 95%: 46 a 81).

Em termos de segurança (Tabela 15), 46% dos pacientes apresentaram pelo menos um EA relacionado ao tratamento. O EA de grau 3 mais comum foi o neurológico (11%) e foi reversível em todos os casos. Nenhum óbito relacionado ao tratamento foi reportado.

Tabela 15. EAs reportados por ≥5% dos pacientes.

n (%)	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Graus 4/5
Estado mental alterado	0	0	2 (5)	0
Síndrome de liberação de citocinas	1 (3)	2 (5)	1 (3)	0
Encefalopatia	0	0	1 (3)	0
Psicose	0	0	1 (3)	0
Aumento de ALT/AST	2 (5)	0	1 (3)	0
Confusão	0	3 (8)	1 (3)	0
Cefaleia	1 (3)	2 (5)	0	0
Febre	4 (11)	1 (3)	0	0
Tremor	2 (5)	0	0	0

Fonte: Jabbour, 2022. (74) EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

Comparação indireta

Gökbüget 2020

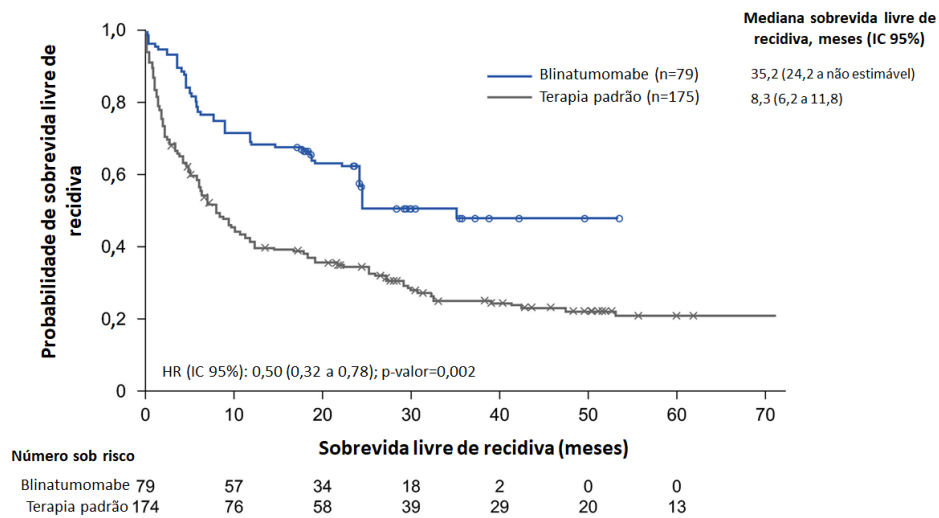
Gökbüget *et al.*, 2020 (52) conduziram uma comparação indireta entre blinatumomabe e uma coorte histórica tratada com terapia padrão em pacientes com LLA de células B e DRM positiva.

Para tal, foram utilizados dados do EC BLAST (72) para blinatumomabe e de uma coorte histórica que incluiu pacientes com LLA de linhagem B em remissão completa, mas com DRM positiva ($\geq 10^{-4}$), formulada a partir de bases de dados de grupos de estudo de LLA de células B que realizavam testes prospectivos de DRM em seus protocolos de tratamento e uso de metodologias de *matching* para a seleção de indivíduos com minimização do risco de vieses. (9) Os desfechos avaliados foram sobrevida livre de recidiva e SG.

Foram incluídos 182 pacientes na coorte histórica e 73 pacientes no grupo blinatumomabe.

No conjunto de análise primária, o uso de blinatumomabe reduziu em 50% o risco de recidiva ou morte frente ao comparador (HR: 0,50 [IC 95%: 0,32 a 0,78]; p-valor=0,002; Figura 9). A taxa de sobrevida livre de recidiva em 18 meses não ajustada pelo TCTH foi de 39% (IC 95%: 33 a 48) no grupo terapia padrão e de 67% (IC 95%: 58 a 78; p-valor<0,001) no grupo blinatumomabe.

Figura 9. Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva para o conjunto de análise primária.



Fonte: Gökbüget, 2020. (52) IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

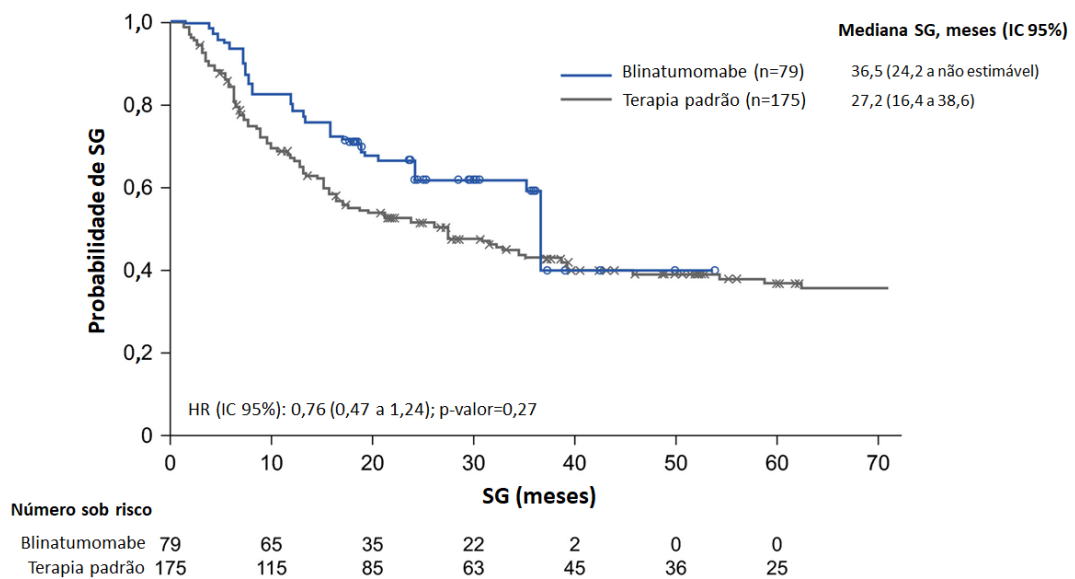
No conjunto de análise primária, o uso de blinatumomabe levou a um risco numericamente menor de morte, entretanto sem significância estatística frente ao comparador (HR: 0,76 [IC 95%: 0,47 a 1,24]). A taxa de SG em 18 meses foi estimada em 55% (IC 95%: 48 a 63) para o grupo terapia padrão e 71% (IC 95%: 62 a 81; p-valor=0,019) para o grupo blinatumomabe (Figura 10; Tabela 16).

Tabela 16. Resumo dos desfechos do conjunto de análise primária

Desfecho	Terapia padrão	Blinatumomabe	HR (IC 95%)	p-valor
Sobrevida livre de recidiva, ajustado para TCTH			0,50 (0,32 a 0,78)	0,002
Sobrevida livre de recidiva¹ (IC 95%)			0,47 (0,30 a 0,73)	<0,001
Probabilidade em 12 meses	0,42 (0,35 a 0,50)	0,70 (0,61 a 0,80)		<0,001
Probabilidade em 18 meses	0,39 (0,33 a 0,48)	0,67 (0,58 a 0,78)		<0,001
Probabilidade em 24 meses	0,35 (0,28 a 0,43)	0,63 (0,53 a 0,76)		<0,001
Probabilidade em 30 meses	0,29 (0,23 a 0,37)	0,52 (0,41 a 0,65)		0,001
SG, ajustado para TCTH			0,76 (0,47 a 1,24)	0,27
SG¹ (IC 95%)			0,68 (0,42 a 1,09)	0,11
Probabilidade em 12 meses	0,67 (0,60 a 0,75)	0,80 (0,72 a 0,88)		0,039
Probabilidade em 18 meses	0,55 (0,48 a 0,63)	0,71 (0,62 a 0,81)		0,019
Probabilidade em 24 meses	0,52 (0,44 a 0,60)	0,67 (0,57 a 0,79)		0,029
Probabilidade em 30 meses	0,48 (0,41 a 0,56)	0,62 (0,52 a 0,74)		0,043

Fonte: Gökbüget, 2020. (52) TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global. ¹As estimativas de HR e tempo não incluem ajuste para TCTH como uma covariável dependente do tempo.

Figura 10. Estimativa Kaplan-Meier de SG para o conjunto de análise primária.



Fonte: Gökbüget, 2020. (52) SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de baixa a moderada de acordo com o desfecho avaliado. Os principais motivos para rebaixar a qualidade da evidência foram risco de viés e evidência indireta. O risco de viés foi identificado através da ausência de informações sobre perda de seguimento e perda de seguimento elevada (estudo BLAST (72)). O que pode ter levado a importante viés de atrito. Ainda, os estudos incluíram pacientes cromossomo Ph- e Ph+, não sendo específicos para a população e interesse da PICO (cromossomo Ph-), o que caracteriza evidência indireta. Desfechos com resultados específicos para pacientes cromossomo Ph- não foram considerados como evidência indireta. (69,72,74) O pequeno tamanho amostral dos estudos não foi considerado como potencial fator para redução da qualidade da evidência pois trata-se de uma doença rara. Ainda, há a questão de que ensaios clínicos randomizados também são limitados pela raridade da doença, o que demanda um volume maior de pacientes incluídos no estudo. (75)

Não foi realizada avaliação de qualidade ou risco de viés da comparação indireta publicada por Gökbuget *et al.*, 2020 (52). Esse estudo incluiu os achados do EC BLAST (72) que foi avaliado. De fato, isso se justifica pois, em publicação de evento científico da Cochrane, foi apontado que há um gap na literatura sobre como avaliar a qualidade de comparações indiretas de forma a determinar a certeza da evidência apresentada por esse tipo de publicação. (76) Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, as comparações indiretas não foram consideradas na avaliação do GRADE, sendo considerados apenas os estudos pivotais. (77,78)

Importante mencionar que o desenvolvimento de um EC de fase III com comparador não seria considerado ético, visto que já é conhecido na literatura que os desfechos da população tratada com quimioterapia padrão são inferiores ao tratamento atual em pacientes com DRM positiva, o que os submeteria a um risco desnecessário. (9) Por isso, as agências de ATS e as agências regulatórias aprovaram o uso do blinatumomabe nessa população, baseadas nos dados dos EC de fase II, sendo o primeiro medicamento aprovado para essa população específica. (13,56,57,60,61) Adicionalmente, blinatumomabe já foi avaliado em ensaio clínico randomizado de fase III (estudo TOWER) em pacientes com LLA de células B, com cromossomo Ph- e com doença recidivada ou refratária, uma população com contexto terapêutico diferente da aqui avaliada, mas que indica que sua eficácia e segurança já foram avaliadas frente a comparador ativo. (79)

Tabela 17. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Resposta de DRM	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de recidiva	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
SG	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Duração da remissão	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; DRM: doença residual mínima.

6. Avaliação econômica

6.1 Objetivo

uma avaliação econômica em saúde foi desenvolvida com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade de blinatumomabe em pacientes adultos com LLA de células B, Ph negativa e DRM positiva sob a perspectiva do SUS.

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, (80) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*, (81) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*. Para isso, foi elaborada uma análise de custo-efetividade, através de uma abordagem por modelo de sobrevida particionado, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

6.2 Métodos

6.2.1 População de interesse

Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.

6.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto. Custos indiretos não foram considerados na análise por não serem adequados à perspectiva do estudo.

6.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi blinatumomabe.

Uma vez que não existem atualmente no SUS PCDTs ou DDTs específicas para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva, os protocolos para o manejo deste grupo de pacientes são extremamente heterogêneos. Desta forma, o comparador

selecionado será definido como QT padrão. Em termos de custo, o comparador foi valorado através da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) de código 03.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1ª LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS (Figura 11), o que, na prática, significa a repetição da terapia de indução previamente realizada.

Cabe ressaltar que os dados utilizados para modelar a eficácia do comparador basearam-se em dados individuais de pacientes seguidos em um coorte histórico. (52) Assume-se que o padrão de tratamento lá utilizado pode ser generalizado para a população brasileira e é também representativo do elemento de custo selecionado. Além disso, tal informação também é validada por especialistas brasileiros.

Figura 11. Descrição do procedimento 03.04.06.023-2.

■ Procedimento

Procedimento: 03.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1ª LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS...

Grupo: 03 - Procedimentos clínicos

Sub-Grupo: 04 - Tratamento em oncologia

Forma de Organização: 06 - Quimioterapia curativa - adulto

Competência: 05/2024 [Histórico de alterações](#)

Modalidade de Atendimento: Ambulatorial

Complexidade: Alta Complexidade

Financiamento: Média e Alta Complexidade (MAC)

Sub-Tipo de Financiamento:

Instrumento de Registro: APAC (Proc. Principal)

Sexo: Ambos

Média de Permanência:

Tempo de Permanência:

Quantidade Máxima: 1

Idade Mínima: 19 anos

Idade Máxima: 130 anos

Pontos:

Atributos Complementares: Exige CPF/CNS Admite APAC de Continuidade Exige registro na APAC de dados complementares

Valores

Serviço Ambulatorial: R\$ 11.644,00

Serviço Hospitalar: R\$ 0,00

Total Ambulatorial: R\$ 11.644,00

Serviço Profissional: R\$ 0,00

Total Hospitalar: R\$ 0,00

Descrição

CID	CBO	Letto	Serviço Classificação	Habilitação	Redes	Origem	Regra Condicionada	Renases	TUSS
Descrição FASE DE INDUÇÃO, CONSOLIDAÇÃO OU INTENSIFICAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA CURATIVA DE 1ª LINHA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA INCLUI ANTIMICROBIANO PROFILÁTICO E QUIMIOTERAPIA INTRATECAL COMPATÍVEL COM O PROCEDIMENTO SECUNDÁRIO 03.04.08.001-2 FATOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULÓCITOS/MACRÓFAGOS. PODE SER AUTORIZADO EM CONJUNTO COM UM DOS OS PROCEDIMENTOS PRINCIPAIS 03.04.08.003-9 INTERNAÇÃO PARA QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS/CRÔNICAS AGUDIZADAS OU 03.04.08.002-0 INTERNAÇÃO PARA QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA. MÁXIMO DE 6 MESES.									

Fonte: SIGTAP, 2024. (82)

6.2.4 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, considerou-se, também, como desfecho secundário o ganho em anos de vida (AV) pelo paciente.

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao reembolso de blinatumomabe e da QT padrão, internação para infusão do tratamento, internação para o manejo de intercorrências relacionadas a doença, TCTH, custo do tratamento após a progressão e custo de fim da vida. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{blinatumomabe} - Custo_{QT}}{Efetividade_{blinatumomabe} - Efetividade_{QT}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; QT: quimioterapia padrão; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

6.2.5 Estrutura do modelo

Um modelo de sobrevida particionado foi desenvolvido como forma de simular a evolução natural de pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa, sob a perspectiva do SUS.

O modelo conta com três estados de saúde mutuamente exclusivos:

- **Livres de progressão:** pacientes que atingiram resposta hematológica (definida como concentração de blastos menor que 5% na medula óssea) iniciam o modelo neste estado de saúde permanecendo nele até a progressão ou a morte;
- **Pós-progressão:** pacientes que apresentaram recidiva hematológica (definida como concentração de blastos maior ou igual a 5% na medula óssea) ou que não apresentam resposta inicial ao tratamento ingressam a partir do estado “Livre de progressão” ou iniciam neste estado de saúde, respectivamente, e permanecem nele até a morte;

- **Morte:** estado absorvedor do modelo, isto é, uma vez neste estado de saúde o paciente não pode mais deixá-lo. Os pacientes podem migrar para este estado de saúde a partir de qualquer outro dos dois estados mencionados.

As transições entre os três estados de saúde propostos acontecem em ciclos semanais e foram determinadas a partir das curvas de Kaplan-Meier (KM) para sobrevida livre de recidiva (SLR) e SG da comparação indireta de Gökbüget *et al.*, 2020, tanto para a intervenção (blinatumomabe), quanto para o comparador (QT padrão). (52)

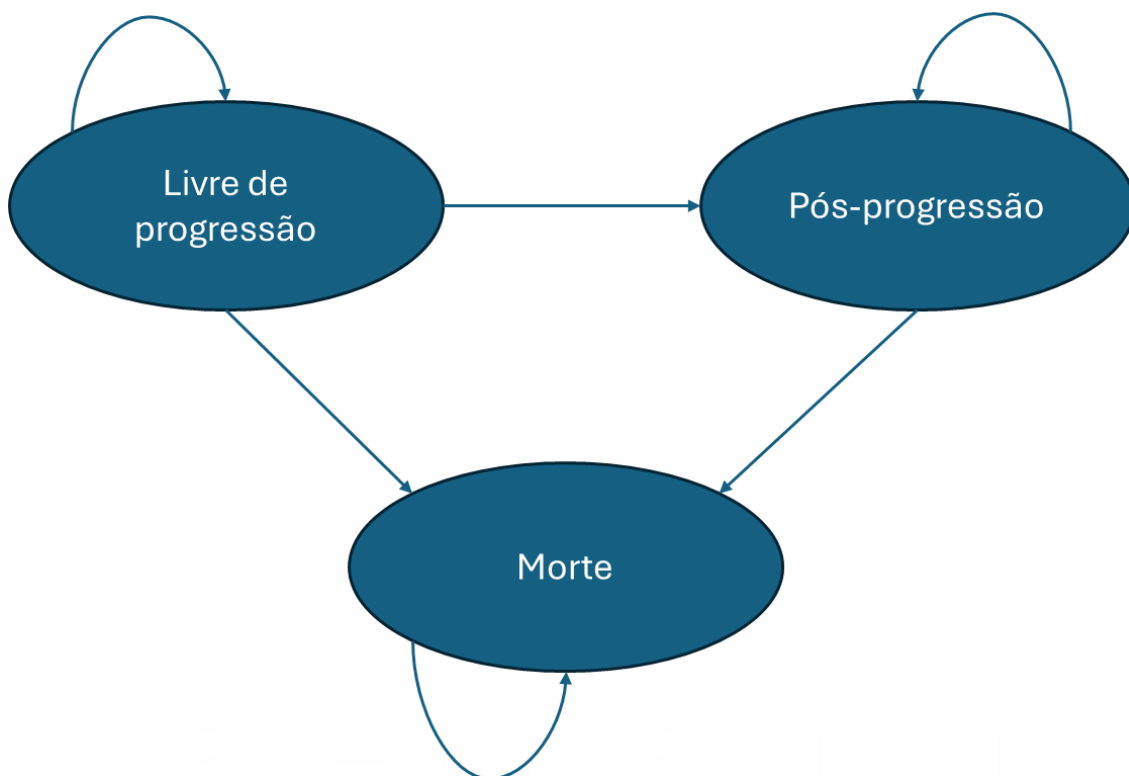
Assumiu-se que a QVRS difere entre os estados de saúde “Livre de progressão” e “Pós-progressão”, bem como, para a “Morte”. Da mesma forma, os custos de acompanhamento e monitoramento diferem por estado de saúde. O custo de blinatumomabe foi modelado de acordo com o protocolo do estudo BLAST. Uma vez que os estudos BLAST e o controle histórico de Gökbüget *et al.*, 2020, reportaram a incidência de TCTH apenas até a recidiva, o custo do transplante foi modelado separadamente para transplantes realizados antes e depois da progressão. Ao transicionar para o estado “Pós-progressão” os pacientes podem incorrer no custo de TCTH pós-progressão e QT de resgate. Estes custos são aplicados uma única vez no momento da progressão da doença. Pacientes que morrem têm aplicado o custo de fim da vida.

O modelo proposto tem a premissa de cura dos pacientes. Assim após 5 anos do início do tratamento, pacientes que permanecem vivos não têm atribuídos custos relacionados a doença. Além disso, passam a receber valores de utilidade equivalentes ao da população geral. Esta premissa baseou-se na opinião de especialistas que consideram que pacientes que permanecem após cinco anos do início do tratamento podem ser considerados curados.

A taxa de mortalidade tem como limite inferior a mortalidade observada na população geral (pacientes não podem ter uma taxa de mortalidade inferior à população geral).

A Figura 12 apresenta a representação esquemática do modelo

Figura 12. Representação esquemática do modelo.



Fonte: Elaboração própria.

6.2.6 Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida.

Por horizonte temporal de toda a vida, considerou-se o acompanhamento do paciente por até 50 anos, momento em que se espera que todo o coorte já tenha transitado para a morte. É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as taxas de mortalidade relativas à doença ajustadas pelo tratamento utilizado.

6.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (80)

6.2.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos e antropométricos

Os parâmetros demográficos (idade média inicial do paciente e distribuição de homens e mulheres) foram extraídos diretamente do estudo Gökbuget *et al.*, 2020. (52) Já os dados antropométricos (peso e superfície corporal) foram obtidos da Pesquisa Vigitel, de 2021 (Tabela 18). (83)

Tabela 18. Parâmetro demográficos e antropométricos.

Parâmetros	Valores	Referência
Idade média inicial	45 anos	(52)
Distribuição de homens	56%	(52)
Peso médio	71,26 kg	(83)
Superfície corporal	1,80 m ²	(83)

Fonte: Elaboração própria.

Taxa de resposta

A taxa de resposta ao tratamento, para pacientes tratados com blinatumomabe (83,6%), foi obtida a partir do estudo Gökbuget *et al.*, 2020. (52) Já a taxa de resposta para pacientes tratados com QT padrão, não foi possível ser estimada através dos dados do controle histórico utilizado no estudo. Dessa forma, recorreu-se a opinião de especialistas que estimaram que não mais do que 10% dos pacientes se tornam DRM negativos após o tratamento com QT padrão. Assim, o modelo adota a premissa de que 8% dos pacientes tratados com o comparador responderiam ao tratamento. Este valor foi testado em análise de sensibilidade. As taxas de resposta utilizadas no modelo estão apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19. Taxa de resposta ao tratamento.

Parâmetro	Blinatumomabe	QT
Taxa de resposta	83,6%	8,0%

Fonte: Gökbüget, 2020. (52) QT: quimioterapia padrão.

Sobrevida livre de recidiva

A SLR do coorte de pacientes observado no modelo econômico foi parametrizada através de funções de sobrevivência com o objetivo de extrapolar os dados para um período maior do que aquele observado no estudo Gökbüget *et al.*, 2020. (52)

As curvas de KM para SLR apresentadas no estudo foram ajustadas utilizando as seguintes funções paramétricas: exponencial, log-normal, log-logística, Gompertz, Weibull, gamma generalizada e F generalizada. As parametrizações foram feitas de forma restrita e sem restrição, considerando modelos de cura mistos e não mistos.

A seleção da curva de melhor ajuste foi definida através de inspeção visual (melhor ajuste visual a curva de KM do estudo), plausibilidade da projeção de longo prazo e melhor ajuste estatístico, definido pelo menor valor do escore *Bayesian Information Criteria* (BIC).

A Tabela 20 apresenta os valores de BIC para as funções de sobrevivência utilizadas na parametrização das curvas de SLR (independente de tratamento).

Tabela 20. Escore BIC para o ajuste das curvas de SLR (ordenado em ordem crescente).

Funções de sobrevivência	BIC
Exponencial Cura não misto	806,6
Exponencial (R) Cura não misto	808,3
Log-normal Cura não misto	811,4
Log-Logística Cura não misto	811,5
Gompertz Cura não misto	811,6
Weibull Cura não misto	811,8
Exponencial (R) Cura misto	812,1

Log-Logística (R) Cura misto	812,6
Log-normal (R) Cura misto	812,7
Log-normal (R) Cura não misto	812,8
Log-Logística (R) Cura não misto	812,9
Gompertz (R) Cura não misto	813,2
Weibull (R) Cura não misto	813,7
Gompertz (R) Cura misto	814,1
Weibull (R) Cura misto	815,6
Gen. Gamma Cura não misto	816,4
Exponencial Cura misto	816,9
Log-normal Cura misto	817,4
Log-Logística Cura misto	817,6
Gen. Gamma (R) Cura misto	817,7
Gen. Gamma (R) Cura não misto	817,8
Log-Logística (U) Cura misto	818,1
Log-normal (U) Cura misto	818,2
Log-Logística (U) Cura não misto	818,3
Log-normal (U) Cura não misto	818,3
Gompertz Cura misto	818,6
Gompertz (U) Cura não misto	818,7
Weibull Cura misto	818,9
Weibull (U) Cura não misto	818,9
Gompertz (U) Cura misto	819,3
Weibull (U) Cura misto	820,2
Gen. F Cura não misto	822,0
Gen. Gamma Cura misto	822,4
Gen. F (R) Cura misto	823,3
Gen. F (R) Cura não misto	823,4

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Amgen.

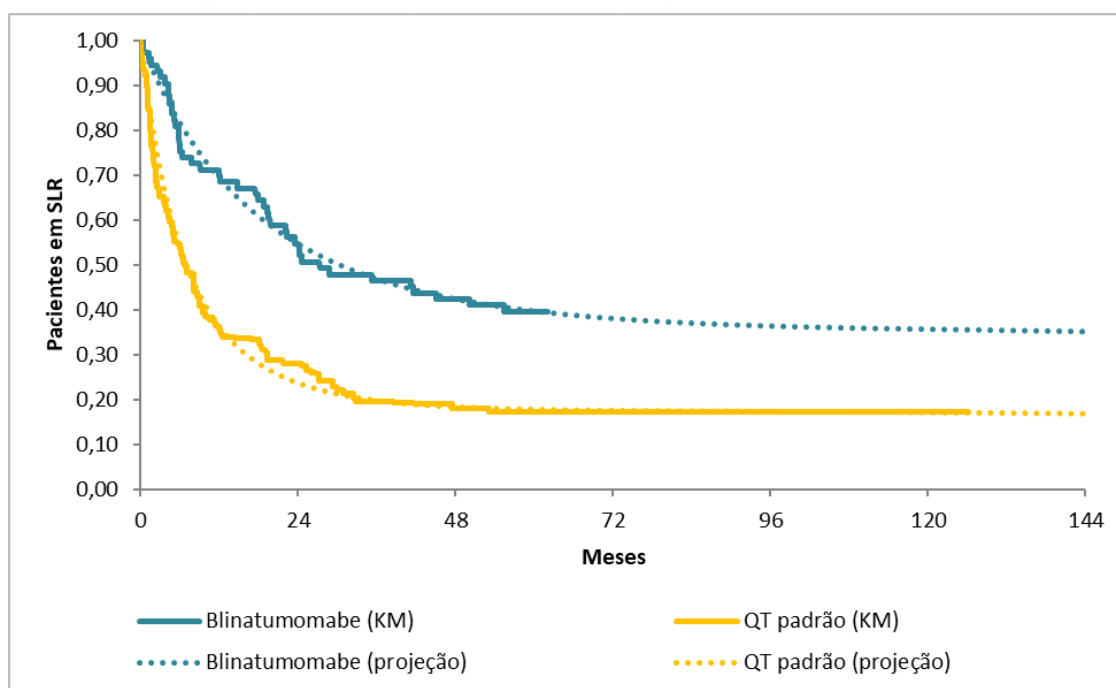
Internal Use Only Medical and Scientific Affairs

Gen. F Cura misto	827,9
Gen. Gamma (U) Cura misto	828,7
Gen. Gamma (U) Cura não misto	828,8
Gen. F (U) Cura misto	839,8
Gen. F (U) Cura não misto	839,9

Fonte: Elaboração própria. R: restrita; U: não restrita; Gen: generalizada.

A função exponencial restrita considerando um modelo de cura misto foi selecionado por apresentar bom ajuste visual e estatístico (segundo menor BIC), conforme a Figura 13.

Figura 13. Sobreposição das curvas de KM e exponencial restrita (blinatumomabe e QT padrão) - SLR.



Fonte: Elaboração própria. SLR: sobrevida livre de recidiva; QT: quimioterapia padrão.

Sobrevida global

A mesma metodologia utilizada para a parametrização das curvas SLR, previamente descrita, foi utilizada para a parametrização das curvas de SG obtidas a partir de Gökbuget *et al.*, 2020. (52)

Assim, a Tabela 21 apresenta os valores de BIC para as funções de sobrevivência utilizadas na parametrização das curvas de SG de blinatumomabe e QT padrão.

Tabela 21. Escore BIC para o ajuste das curvas de SG (ordenado em ordem crescente).

Funções de sobrevivência	BIC
Log-normal Cura não misto	778,8
Log-normal Cura misto	780,0
Log-logística Cura não misto	780,8
Log-logística Cura misto	781,5
Exponencial Cura não misto	782,2
Exponencial Cura misto	782,9
Log-normal (R) Cura não misto	783,9
Gen. Gamma Cura não misto	784,2
Log-normal (R) Cura misto	784,3
Weibull Cura não misto	784,6
Gen. Gamma Cura misto	785,3
Log-logística (R) Cura misto	785,7
Log-logística (R) Cura não misto	786,0
Weibull Cura misto	787,4
Exponencial (R) Cura não misto	787,7
Gompertz Cura não misto	787,8
Gompertz Cura misto	788,1
Exponencial (R) Cura misto	788,2
Gen. F Cura não misto	789,1
Gen. Gamma (R) Cura não misto	789,3
Log-normal (U) Cura não misto	789,3
Gen. Gamma (R) Cura misto	789,4
Log-normal (U) Cura misto	789,6

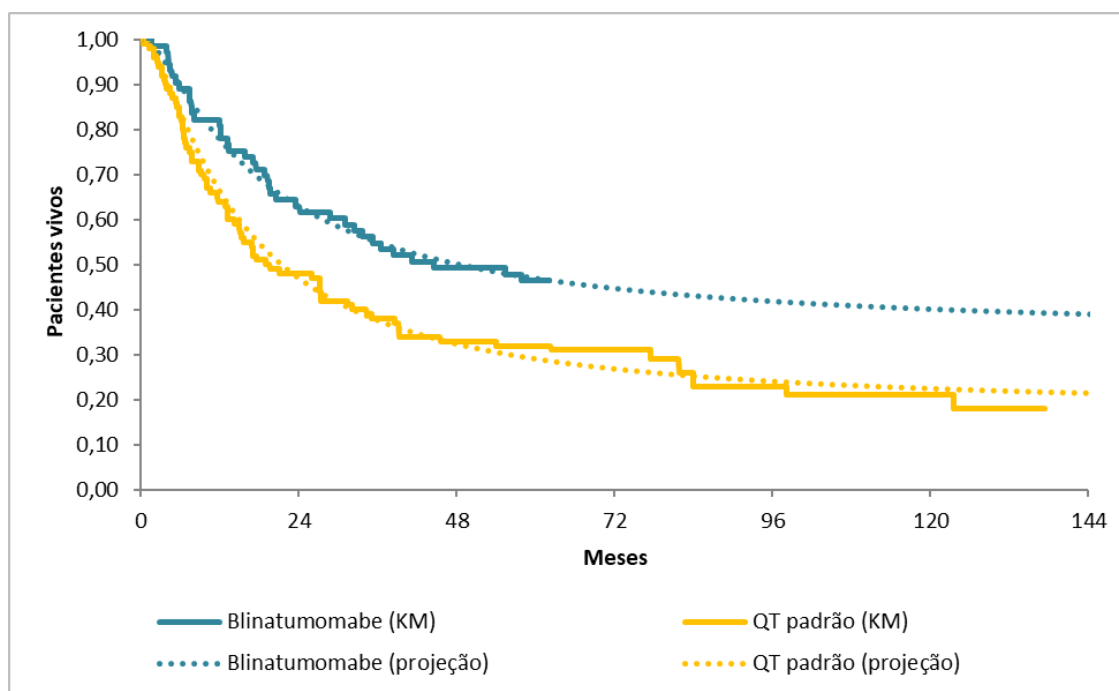
Weibull (R) Cura não misto	790,1
Gen. F Cura misto	790,1
Log-logística (U) Cura misto	791,2
Log-logística (U) Cura não misto	791,4
Weibull (R) Cura misto	792,8
Gompertz (R) Cura misto	793,1
Gompertz (R) Cura não misto	793,3
Gen. F (R) Cura não misto	794,1
Gen. F (R) Cura misto	794,2
Weibull (U) Cura não misto	794,9
Weibull (U) Cura misto	797,1
Gompertz (U) Cura misto	797,9
Gompertz (U) Cura não misto	797,9
Gen. Gamma (U) Cura não misto	800,0
Gen. Gamma (U) Cura misto	800,3
Gen. F (U) Cura misto	810,2
Gen. F (U) Cura não misto	810,3

Fonte: Elaboração própria. R: restrita; U: não restrita; Gen: generalizada.

A função log-normal considerando um modelo de cura não misto foi selecionada por apresentar melhor ajuste estatístico aos dados em relação as demais funções paramétricas avaliadas.

A Figura 14 apresenta a sobreposição da curva da KM do estudo e das funções utilizadas para projeção da SG ao longo do tempo.

Figura 14. Sobreposição das curvas de KM e log-normal (blinatumomabe e QT padrão) - SG.



Fonte: Elaboração própria. SLR: sobrevida livre de recidiva; QT: quimioterapia padrão.

Eventos adversos

Os custos com EAs não foram modelados diretamente no modelo econômico, porém se assumiu que estes seriam capturados indiretamente nos custos de internação relacionados a administração da intervenção e do comparador.

6.2.9 Parâmetros de utilidade

Os valores de utilidade aplicados no modelo econômico basearam-se nos dados em nível de paciente colhidos durante o acompanhamento do estudo BLAST, especificamente aqueles incluídos através da análise dos escores de propensão utilizada em Gökbuget *et al.*, 2020. (52)

Para compensar possíveis correlações entre observações repetidas no mesmo indivíduo um modelo linear generalizado foi construído. O modelo utilizou os valores de utilidade calculados como variáveis dependentes com as seguintes covariáveis: escore EQ-5D na linha de base resposta DRM no ciclo 1 e 2 de tratamento, uma variável dependente de tempo sinalizando o paciente em tratamento ou sem tratamento e uma variável indicadora de morte dentro de 6 meses após o início do tratamento. Pacientes sem dados de QVRS na linha de base ou sem

follow-up para avaliação da qualidade de vida foram excluídos da análise. Durante o estudo houve oito visitas conduzidas antes ou depois da progressão da doença, com a maior parte delas sendo realizada no dia em que a recidiva foi detectada. Uma vez que os parâmetros medidos no momento da progressão não são indicadores de qualidade de vida do paciente durante todo o período pós-progressão, as medidas de qualidade de vida realizadas no dia da progressão ou logo após este evento foram excluídas da análise. Assim, um total de 63 pacientes foram incluídos no modelo de regressão para estimativa dos valores de utilidade utilizados no modelo.

Valores de utilidade para pacientes em SLR foram calculados com o modelo de regressão, usando a utilidade média, em linha de base, observada no estudo BLAST (0,809), a proporção de pacientes utilizando blinatumomabe e a proporção de pacientes com DRM negativa.

A utilidade para pacientes que progrediram foi estimada a partir do estudo TOWER, através do mapeamento dos resultados de QVRS obtidos no estudo através do instrumento EORTC QLQ-C30 pelo algoritmo de Longworth *et al.*, 2014. (84)

Pacientes que permanecem vivos após cinco anos do início do tratamento tem atribuídos os valores de utilidade população geral, conforme estimativa para a população geral do Reino Unido. (85)

Os valores de utilidade aplicados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Parâmetros de utilidade.

Estado de saúde	Utilidade
Blinatumomabe: em tratamento, livre de recidiva	
Ciclo 1	0,792
Ciclo 2	0,832
Blinatumomabe: tratamento finalizado, livre de recidiva	
Ciclo 1	0,802
Ciclo 2	0,842
Quimioterapia padrão: livre de recidiva	0,806
Perda de utilidade nos 6 meses anteriores a morte	-0,129

Fonte: elaboração própria.

6.2.10 Parâmetros de custo

Custo de tratamento com blinatumomabe

Blinatumomabe atualmente está incorporado ao SUS para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, contando com protocolo de utilização próprio. (86) Desta forma, consta na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP), do SUS, o procedimento de código 03.04.08.008-0 - IMUNOTERAPIA COM MOLÉCULA BISPECÍFICA ATIVADORA DE CÉLULAS T PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA RECIDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO (POR FRASCO AMPOLA) (Figura 15).

Assim, conforme a descrição do procedimento, um frasco de blinatumomabe tem valor de reembolso de R\$ 8.904,20.

Figura 15. Descrição do procedimento 03.04.08.008-0.

Procedimento: 03.04.08.008-0 - IMUNOTERAPIA COM MOLÉCULA BISPECÍFICA ATIVADORA DE CÉLULAS T PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA RECIDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO (POR FRASCO AMPOLA)										
Grupo:		03 - Procedimentos clínicos								
Sub-Grupo:		04 - Tratamento em oncologia								
Forma de Organização:		08 - Quimioterapia - procedimentos especiais								
Competência:		05/2024 Histórico de alterações								
Modalidade de Atendimento: Ambulatorial										
Complexidade: Alta Complexidade										
Financiamento: Fundo de Ações Estratégicas e Compensações (FAEC)										
Sub-Tipo de Financiamento: Diagnóstico/tratamento em oncologia										
Instrumento de Registro: APAC (Proc. Secundário)										
Selo: Ambos										
Média de Permanência:										
Tempo de Permanência:										
Quantidade Máxima: 24										
Idade Mínima: 0 meses										
Idade Máxima: 19 anos										
Pontos:										
Atributos Complementares:										
Valores:										
Serviço Ambulatorial: R\$ 8.904,20					Serviço Hospitalar: R\$ 0,00					
Total Ambulatorial: R\$ 8.904,20					Serviço Profissional: R\$ 0,00					
					Total Hospitalar: R\$ 0,00					
Descrição	CID	CBO	Letto	Serviço Classificação	Habilitação	Redes	Origem	Regra Condicionada	Renases	TUSS
Descrição										
PROCEDIMENTO EXCLUSIVO PARA UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO BLINATUMONABE NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA EM PRIMEIRA RECIDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO. DEVE SER REGISTRADO POR FRASCO AMPOLA CONFORME UTILIZAÇÃO ATÉ O MÁXIMO DE 24.										

Fonte: SIGTAP, 2024. (82)

Este preço foi apresentado no processo da CONITEC aprovado em maio de 2022. (87) A empresa honrou seu compromisso e não aplicou os três reajustes de preço mantendo o preço de R\$ 8.904,20 para o valor de reembolso por frasco do medicamento aprovado em dezembro de 2023. (82) Considerando que estamos submetendo duas indicações novas para reembolso

(pacientes DRM+ cobertos neste dossiê e pacientes com doença recidivada ou refratária), estamos propondo um preço de R\$ 8.280,90 (oito mil duzentos e oitenta reais e noventa centavos) por frasco de blinatumomabe (Tabela 23). Este preço representa 29 % de redução do PF 0% e 9% de redução do PMVG 0%.

Tabela 23. Preço proposto para incorporação de blinatumomabe.

Apresentação	Valor atual de reembolso	Preço proposto para incorporação
Frasco-ampola contendo 38,5 mg x 10 mL	R 8.904,20	R\$ 8.280,90

Fonte: elaboração própria.

Conforme a bula do medicamento, blinatumomabe deve ser administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Um ciclo de tratamento tem 28 dias de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias livres de tratamento. Os pacientes podem receber 1 ciclo de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação. (53)

As doses consideradas são (para pacientes maiores de 45 kg): (53)

- Dose fixa de 28 mcg/dia.

O modelo assume que todo o tratamento será feito em ambiente hospitalar, o que se trata de uma premissa conservadora, uma vez que a bula do medicamento exige que apenas os primeiros 3 dias do primeiro ciclo e os dois primeiros dias do segundo ciclo sejam feitos com o paciente hospitalizado. No entanto, considerando-se as características do SUS e a complexidade do tratamento, optou-se pela premissa de que o paciente permaneceria internado durante todo o período de infusão. Vale ressaltar que esta é uma premissa conservadora, uma vez que, implica em maior custo para o tratamento com blinatumomabe.

Para o custo de internação recorreu-se ao Tabnet, onde se obteve o valor médio de internação, no ano de 2023, para o procedimento 03.04.08.003-9 - INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS / CRÔNICAS AGUDIZADAS, que resultou em um valor médio de R\$ 4.389,30 por um período médio de 7,4 dias (Figura 16). Assim, o custo médio por diária de internação foi calculado em R\$ 593,15. Assumindo que o paciente fica internado por 28 dias por ciclo de

tratamento com blinatumomabe, o valor médio para internação do paciente tratado com o medicamento é de R\$ 16.608,16.

Além da internação, pacientes tratados com blinatumomabe ainda incorrem no custo de troca e manutenção da bolsa com o medicamento, representado pelo procedimento 03.04.07.009-2 - CUIDADOS COM O MATERIAL DE SUPORTE PARA INFUSÃO DE IMUNOTERAPIA COM MOLÉCULA BISESPECÍFICA ATIVADORA DE CÉLULAS T PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA RECIDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO (POR TROCA DE BOLSA), com valor de R\$ 496,90 (Figura 17). Estimou-se que a troca do material seria feita a cada 2,8 dias, o que resulta em uma média de 10 trocas ao longo da internação. Este valor foi estimado de acordo com a prática médica, onde há o relato da preferência de troca a cada 2 dias, no início do tratamento, de forma a minimizar a perda de medicamento caso haja algum evento relacionado à medicação. Dessa forma, adiciona-se ao valor total de internação o custo com os cuidados com o material de suporte para infusão no valor total de R\$ 4.969,00.

Desta forma, o custo total de administração de blinatumomabe no SUS foi estimado em R\$ 21.577,16 por ciclo de tratamento.

Figura 16. Custo médio de internação do procedimento 03.04.08.003-9.

Valor médio interno, Média permanência segundo Procedimento
Procedimento: 0304080039 INTERNACAO P/ QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS / CRONICAS AGUDIZADAS
Período: 2023

Procedimento	Valor médio interno	Média permanência
TOTAL	4.389,30	7,4
0304080039 INTERNACAO P/ QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS / CRONICAS AGUDIZADAS	4.389,30	7,4

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Fonte: Tabnet, 2023. (88)

Figura 17. Descrição do procedimento 03.04.07.009-2.

Procedimento

Procedimento:	03.04.07.009-2 - CUIDADOS COM O MATERIAL DE SUPORTE PARA INFUSÃO DE IMUNOTERAPIA COM MOLÉCULA BIESPECÍFICA ATIVADORA DE CÉLULAS T PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA RECÍDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO (POR TROCA DE BOLSA)		
Grupo:	03 - Procedimentos clínicos		
Sub-Grupo:	04 - Tratamento em oncologia		
Forma de Organização:	07 - Quimioterapia de tumores de criança e adolescente		
Competência:	05/2024 Histórico de alterações		
Modalidade de Atendimento:	Ambulatorial		
Complexidade:	Alta Complexidade		
Financiamento:	Fundo de Ações Estratégicas e Compensações (FAEC)		
Sub-Tipo de Financiamento:	Diagnóstico/tratamento em oncologia		
Instrumento de Registro:	APAC (Proc. Secundário)		
Sexo:	Ambos		
Média de Permanência:			
Tempo de Permanência:			
Quantidade Máxima:	10		
Idade Mínima:	0 meses		
Idade Máxima:	19 anos		
Pontos:			
Atributos Complementares:			
Valores:			
Serviço Ambulatorial:	R\$ 496,90	Serviço Hospitalar:	R\$ 0,00
Total Ambulatorial:	R\$ 496,90	Serviço Profissional:	R\$ 0,00
		Total Hospitalar:	R\$ 0,00

Descrição	CBO	Setor	Serviço Classificação	Habilitação	Indice Origem	Regime Condicionada	Renases	TISS
Descrição								
PROCEDIMENTO SECUNDÁRIO EXCLUSIVO PARA UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO BLINATUMOMABE NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PARA A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA EM PRIMEIRA RECÍDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO. DEVE SER REGISTRADO POR TROCA DE BOLSA CONFORME UTILIZAÇÃO ATÉ O MÁXIMO DE 10.								

Fonte: SIGTAP, 2024. (82)

Custo da quimioterapia padrão

Conforme previamente mencionado, o custo do comparador baseou-se no procedimento 03.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1ª LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS, com valor de R\$ 11.644,00 (Figura 11).

O custo de administração com paciente hospitalizado, foi determinado através do valor apresentado na Figura 16 (R\$ 4.389,30).

Tempo de exposição ao tratamento

O número mediano de ciclos de tratamento por braço comparador foi definido de acordo com dados do estudo BLAST, onde os pacientes foram expostos a uma mediana de dois ciclos de blinatumomabe. (72) A QT padrão seguiu o número médio de ciclos observado no controle histórico de Gökbüget *et al.*, 2020. (52)

Custo do tratamento subsequente

Pacientes que progridem ou tem a recorrência da doença são submetidos a terapia de resgate. Este custo foi determinado a partir do valor de reembolso do procedimento:

- 03.04.06.008-9 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT - 2ª LINHA.

O procedimento apresenta valor mensal de R\$ 1.400,00 e estimou-se, a partir de dados do DATASUS, que os pacientes fazem, em média, 4 ciclos de tratamento. Adotou-se a premissa de que 100% dos pacientes seriam submetidos à terapia de resgate, sem distinção de comparador.

Custo do TCTH alogênico

O custo do TCTH alogênico foi estimado a partir de microcusteio com padrão de uso de recursos definido através da opinião de especialistas.

Desta forma, o custo do transplante foi fixado em R\$ 110.054 com custo de acompanhamento anual de R\$ 8.169,16.

O detalhamento destes custos pode ser visto no ANEXO 7.

Além disso, a taxa de pacientes realizando o procedimento foi de 14,47% e 9,42% para pacientes tratados com blinatumomabe e QT padrão, respectivamente. Estas proporções foram obtidas a partir de dados individuais dos pacientes incluídos na comparação indireta de Gökbüget *et al.* 2020.

Custo de fim da vida

O custo de fim da vida considerou o valor médio de internação do paciente tratado com o procedimento 03.03.13.006-7 TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES ONCOLÓGICAS, de acordo com o Tabnet, para o ano de 2023 (último ano completo disponível no DATASUS).

O custo de fim da vida, aplicado de forma única quando o paciente transita para a morte foi de R\$ 1.186,50. (88)

6.2.11 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi conduzida considerando-se como limites inferior e superior àqueles determinados pelo IC 95% de cada parâmetro, quando disponível, ou uma variação de $\pm 50\%$ em relação ao cenário base, quando o IC não se encontra disponível.

A tabela completa de parâmetros avaliados em análise de sensibilidade pode ser vista no Anexo 8.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no Anexo 8.

6.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 24 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 24. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Blinatumomabe • Comparador: Quimioterapia padrão
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida ganhos
Estrutura do modelo	Modelo de sobrevida particionado
Horizonte temporal	Toda vida (50 anos)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos

Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir do estudo Gökbuget <i>et al.</i> , 2020
Estimativa dos custos	SIGTAP, Tabnet (82,88)
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: Elaboração própria. LLA: leucemia linfoblástica aguda; Ph-: cromossomo Philadelphia negativo.

6.4 Resultados

6.4.1 Cenário base

O resultado do cenário base da análise considerou o horizonte temporal de toda a vida com taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

Os resultados estão apresentados na Tabela 25.

Tabela 25. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Blinatumomabe	QT padrão	Incremental
Custo total	R\$ 455.167	R\$ 134.564	R\$ 320.603
AVAQs	5,99	3,10	2,88
AVs	7,90	5,06	2,84
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	R\$ 111.214		
RCEI (R\$ / AV ganho)	R\$ 112.964		

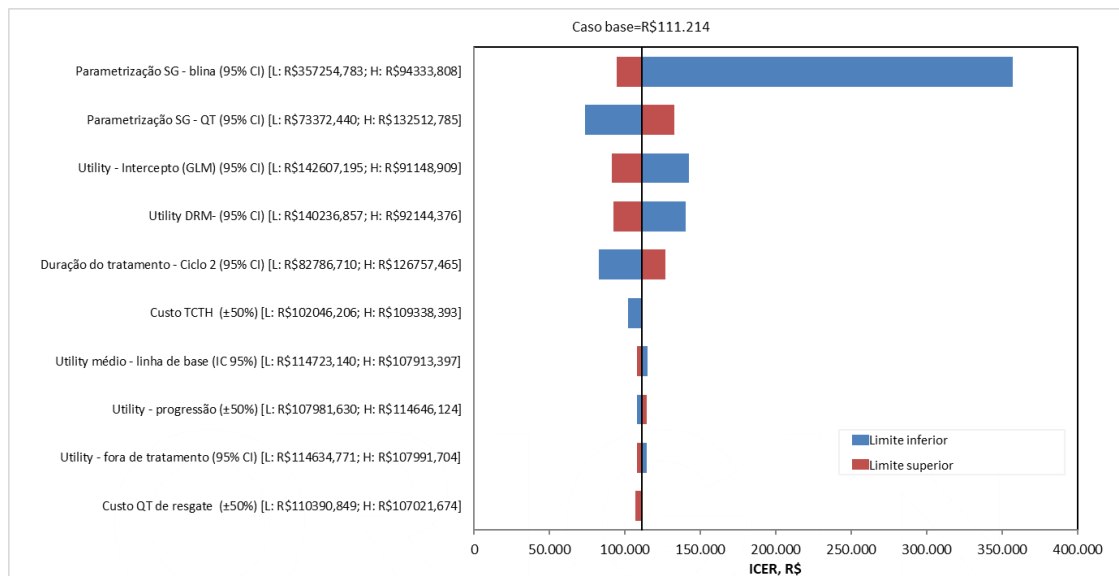
Fonte: Elaboração própria. QT: quimioterapia; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 111 mil e R\$ 113 mil para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com blinatumomabe foi de aproximadamente 3 anos.

6.4.2 Análise de sensibilidade determinística

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 18.

Figura 18. Análise de sensibilidade determinística – Diagrama de tornado.



Fonte: Elaboração própria.

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise foram relacionados à parametrização das curvas de SG, tanto para blinatumomabe como para QT padrão, gerando uma variação da RCUI entre R\$ 73 mil e R\$ 357 mil por AVAQ ganho. Os demais parâmetros apresentaram menor influência sobre o resultado da avaliação econômica.

6.4.3 Análise de sensibilidade probabilística

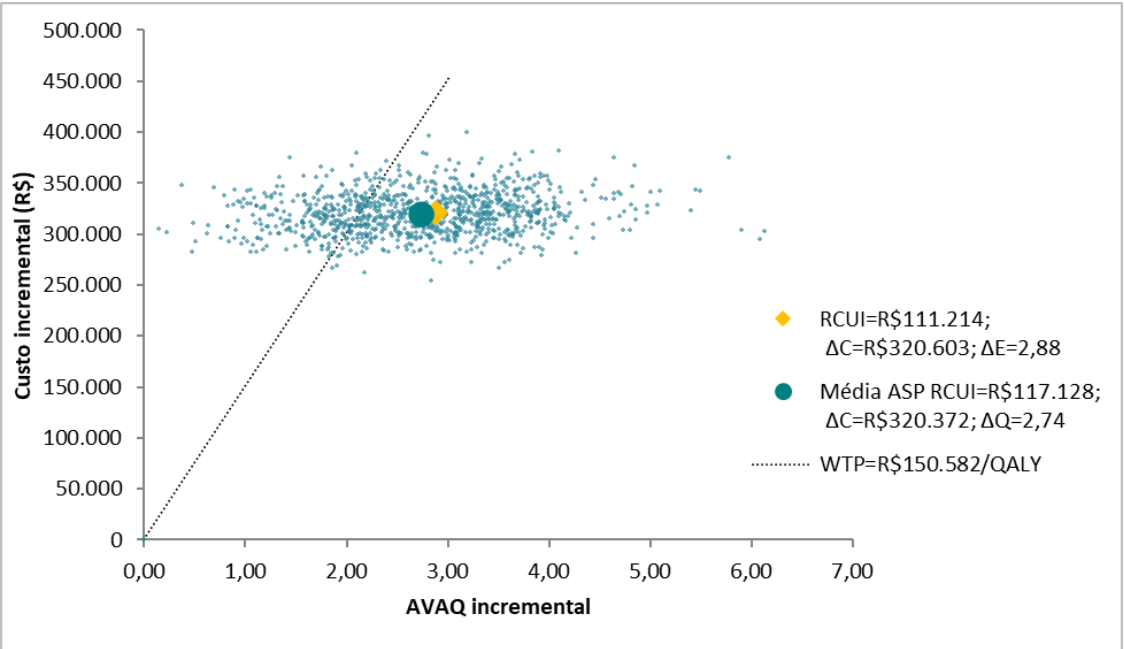
O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 19.

As iterações se localizaram integralmente no quadrante I (100%), representando, assim, um resultado de maior custo e maior efetividade.

Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde blinatumomabe apresentou maior custo com ganhos significativos em AVAQs quando comparado à QT padrão.

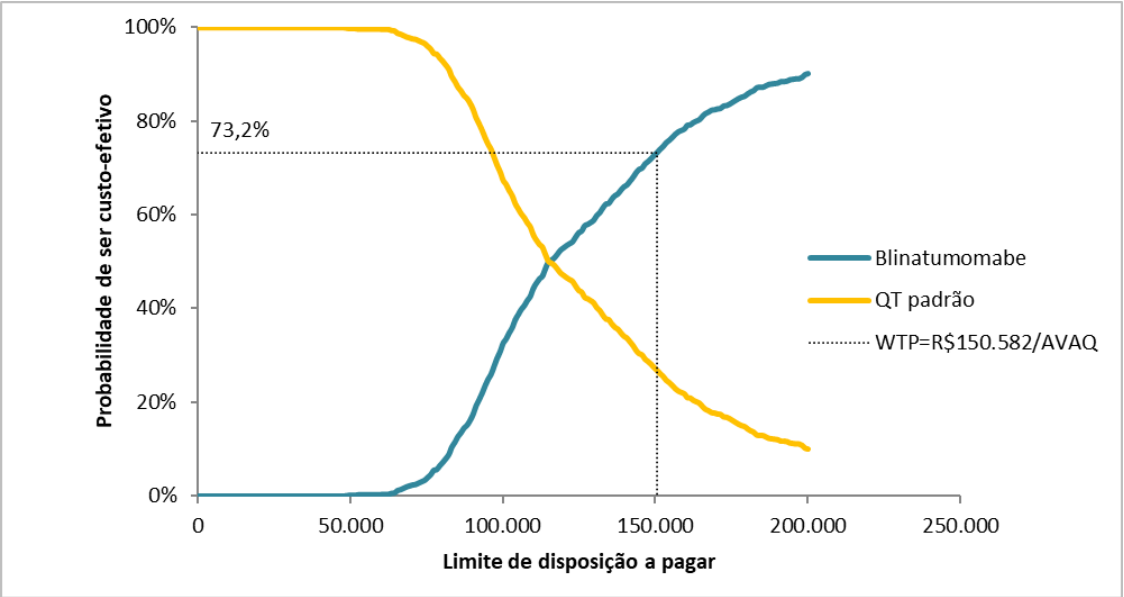
Já a curva de aceitabilidade da Figura 20 determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. De acordo com esta análise, considerando o limiar de custo-efetividade de três vezes o PIB nacional (aproximadamente R\$ 150 mil), blinatumomabe apresentou uma probabilidade de aproximadamente 73% de ser custo-efetivo.

Figura 19. Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria. RCUI: razão de custo-utilidade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; ASP: análise de sensibilidade probabilística; WTP: limite de disposição a pagar.

Figura 20. Curva de aceitabilidade.



Fonte: Elaboração própria. QT: quimioterapia; WTP: limite de disposição a pagar.

PROPRIEDADE DA AMGEN

7. Impacto orçamentário

7.1 Objetivo

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de estimar o impacto financeiro da incorporação de blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa, sob a perspectiva do SUS.

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (89)

7.2 Métodos

7.2.1 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

7.2.2 Intervenção e comparadores

Assim como na avaliação econômica em saúde, a intervenção adotada neste estudo foi blinatumomabe. O comparador adotado foi a QT padrão.

7.2.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (89)

7.2.4 Definição de população de interesse

A população de interesse foi estimada através da metodologia de demanda aferida. Para isso, recorreu-se a base de dados do DATASUS.

Foi extraído do DATASUS o número de pacientes iniciando o tratamento com CID-10 C91.0 (leucemia linfoblástica aguda) e com o seguinte procedimento:

- 03.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1ª LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS (Figura 11).

Os dados foram levantados para todo o período disponível (2018 a 2022).

A Tabela 26 apresenta os dados históricos de pacientes adultos com LLA iniciando o tratamento em primeira linha com o referido procedimento, entre os anos de 2018 e 2022. A tabela apresenta também a projeção da população brasileira com idade maior ou igual a 19 anos, conforme a definição de idade do procedimento mencionado (Figura 11).

Tabela 26. Dados históricos (2018-2023): Pacientes iniciando o tratamento em 1ª linha.

Desfechos	2018	2019	2020	2021	2022
Pacientes iniciando o tratamento	487	470	456	487	555
Projeção populacional (19 anos ou mais)	150.996.754	153.083.534	155.079.778	156.921.269	158.682.937

Fonte: Elaboração própria.

A população com LLA iniciando o tratamento em primeira linha foi projetada linearmente em função da população brasileira com idade maior ou igual a 19 anos (Tabela 27). No entanto, a população projetada a partir dos dados do DATASUS contém pacientes com LLA em geral e não apenas aqueles para a população elegível considerada nesta submissão. Por esse motivo, foram aplicadas as proporções de pacientes com LLA de células B precursoras e Ph-, para que a população elegível ao tratamento se adeque a população proposta nesta submissão.

Tabela 27. Projeção da população elegível.

Parâmetros	Valores	2025	2026	2027	2028	2029
Projeção populacional (19 anos ou mais)	-	163.640.776	165.129.618	166.564.095	167.946.233	169.251.972
Pacientes com LLA 1ª linha	-	557	569	579	590	600
Pacientes com LLA-B ¹	78%	435	443	452	460	468
Pacientes com LLA-B ² precursoras	93%	404	412	420	428	435
LLA-B precursoras PH- ²	77%	311	318	324	330	335
LLA-B precursoras PH- em RC1	90%	280	286	291	297	302
LLA-B precursoras PH- em RC1 e DRM+	40%	112	114	117	119	121
População elegível	-	112	114	117	119	121

Fonte: Elaboração própria. LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLA-B: leucemia linfoblástica aguda de células B; PH-: cromossomo Philadelphia negativo. ¹ Média ponderada de Thomas, 2004; Moorman, 2007; Oriol, 2010; Gökbüget, 2012 e Chiaretti, 2013. ² Média ponderada de Fielding, 2007 e Moorman, 2010. ³ Média ponderada de Oriol, 2010; Kantarjian, 2004 e Travernier, 2007.

7.2.5 Participação de mercado

A participação de blinatumomabe no mercado nacional foi estimada de maneira progressiva, considerando um cenário hipotético em que o medicamento tem 30% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação, e aumenta sua participação gradativamente até atingir 70% no quinto ano (Tabela 28), entre os pacientes iniciando tratamento. Trata-se de uma estimativa hipotética, assim cenários de maior e menor participação de mercado foram avaliadas em análise de sensibilidade.

A Tabela 29 apresenta o número de pacientes tratados com blinatumomabe e QT padrão, conforme a participação de mercado proposta.

Tabela 28. Participação de mercado.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Blinatumomabe	30%	35%	45%	55%	70%
Quimioterapia padrão	70%	65%	55%	45%	30%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 29. Número total de pacientes tratados com blinatumomabe e QT padrão, conforme a participação de mercado proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Blinatumomabe	34	74	126	191	276
Quimioterapia padrão	78	153	217	270	306

Fonte: Elaboração própria.

7.2.6 Custos

Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-efetividade. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados ao mesmo. A composição dos custos já foi detalhada na Seção 6.2.10.

A Tabela 30 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador.

Tabela 30. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento (em R\$).

Tratamento	Blinatumomabe	Quimioterapia padrão
Ano 1	454.130	131.648
Ano 2	3.236	3.014
Ano 3	1.147	1.246
Ano 4	978	956
Ano 5	850	785

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7 Análise de sensibilidade

Análises de cenário foram realizadas para avaliar a sensibilidade do impacto orçamentário em relação a parâmetros chave da análise.

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- **Participação de mercado:** foram avaliados cenários de menor e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base (Tabela 31);
- **Taxa de pacientes Ph-:** variação de $\pm 10\%$ (69% e 85%);

A influência dos parâmetros foi avaliada sobre o impacto incremental acumulado em 5 anos.

Tabela 31. Cenários de participação de mercado de blinatumomabe no SUS.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Menor participação	10%	15%	20%	25%	30%
Maior participação	50%	60%	70%	80%	90%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 32 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 32. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: blinatumomabe • Comparador: Quimioterapia padrão
Horizonte temporal	Cinco anos

Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de tratamento, os custos relacionados a progressão, TCTH e fim da vida
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Fonte: Elaboração própria.

7.4 Resultados

7.4.1 Cenário base

A Tabela 33 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de blinatumomabe conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 33. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Projetado	25.589.006	28.298.373	32.737.787	37.269.009	43.825.718	167.719.893
Referência	14.749.787	15.387.717	15.823.526	16.218.892	16.581.481	78.761.404
Incremental	10.839.219	12.910.656	16.914.261	21.050.117	27.244.236	88.958.489

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no cenário base, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 11 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 27 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 89 milhões.

7.4.2 Análise de cenários

A análise de cenários considerou a variação de parâmetros conforme proposto na Seção 7.2.7.

A Tabela 34 apresenta o impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, para os limites inferior e superior de cada parâmetro avaliado.

Tabela 34. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 31)	37.907.499	132.158.879
Taxa de Pacientes Ph- (69%-85%)*	80.062.640	97.854.338

Fonte: Elaboração própria. * Foi aplicada uma taxa de variação de $\pm 10\%$. Por se tratar de um cálculo linear, a variação dos demais parâmetros, neste mesmo intervalo, levará aos mesmos limites inferior e superior calculados.

Considerando os diferentes cenários propostos, o impacto orçamentário incremental variou entre R\$ 80 milhões e R\$ 98 milhões acumulados em 5 anos.

8. Considerações finais

Avaliou-se por meio de uma revisão sistemática da literatura a eficácia e segurança de Blincyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa. Foram incluídos sete artigos que reportaram resultados de três ECs e suas análises adicionais e de uma comparação indireta entre blinatumomabe e tratamento padrão. (69–74)

No EC alemão (69), a taxa de resposta de DRM em pacientes que utilizaram blinatumomabe foi de 80%, já sendo observada ao final do primeiro ciclo de tratamento. Ainda, os pacientes incluídos nesse estudo apresentaram taxa de sobrevida livre de recidiva de 78%. (69) Na análise de sobrevida livre de recidiva em 33 meses, tal taxa foi de 61% e após cinco anos, 50% dos pacientes ainda estavam em remissão da doença. (70,71)

Na análise primária do EC BLAST (72) a taxa de resposta de DRM com o uso de blinatumomabe foi de 78% e especificamente em pacientes cromossomo Ph- com <5% de blastos no *baseline*, observou-se uma sobrevida livre de recidiva em 18 meses de 54%, com mediana de 18,9 meses. A mediana de duração da remissão hematológica dos pacientes desse subgrupo não foi alcançada e a sua mediana de SG foi de 36,5 meses. (72) Na análise em cinco anos, a mediana de SG se manteve em 36,5 meses, com taxa de SG de 43% para a população global. (73)

No EC NCT02458014 (74), a taxa de resposta DRM foi de 70% para a população total e de 84% para pacientes cromossomo Ph- (mediana de tempo até negativação de 41 dias). A mediana de sobrevida livre de recidiva para a amostra total foi de 61 meses, com taxa em três anos de 63%. Já a mediana de SG não foi alcançada e a sua taxa em três anos foi de 67%. (74)

Blinatumomabe teve um perfil de segurança manejável, com os principais eventos adversos (EAs) de grau ≥ 3 relacionados a eventos neurológicos. (69–74)

Por fim, na comparação indireta entre blinatumomabe e terapia padrão de Gökbuget *et al.*, 2020 (52), o uso de blinatumomabe reduziu em 50% o risco de recidiva ou morte frente ao comparador. Essa redução foi significativa. Já para SG, blinatumomabe levou à redução de risco de 24% de morte, mas essa redução foi apenas numérica, sem significância estatística. (52)

Uma restrição do conjunto de evidências mostrado acima é a falta de ECs randomizados que possam prover dados comparativos na população de interesse. No entanto, é relevante ressaltar que nem sempre é possível realizar esse tipo de estudo, principalmente em casos em que não

existe um padrão de tratamento estabelecido para a população de interesse, como acontece com os pacientes com DRM positiva (4), ou ainda quando as terapias disponíveis têm eficácia limitada, em que seria pouco ético fazer randomizações para o braço comparador. De fato, não existem terapias eficazes para pacientes com DRM positiva (4) e somando isso à raridade da doença (23,24), a abordagem em um EC de braço único torna-se a mais apropriada para esta indicação de blinatumomabe.

O blinatumomabe emerge como uma alternativa terapêutica revolucionária, demonstrando eficácia notável em estender a sobrevida livre de recidiva em pacientes com LLA de células B, cromossomo Ph- e DRM positiva. Além disso, a taxa de resposta dos pacientes tratados com blinatumomabe variou de 78% a 84% (na população alvo: cromossomo Ph-) entre as análises, ou seja, cerca de 80% dos pacientes conseguiram uma conversão de DRM positiva para negativa, incluindo pacientes que nunca tinham atingido resposta molecular, um indicador promissor de melhores desfechos clínicos. (69,72,74) A presença de DRM positiva está associada a prognósticos desfavoráveis, como maior risco de recidiva e menor sobrevida. Portanto, a capacidade do blinatumomabe de induzir a negativação da DRM oferece esperança de um tratamento mais eficaz e seguro para pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e DRM positiva, especialmente no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), onde as opções terapêuticas são limitadas. Esta terapia representa um avanço significativo, proporcionando aos pacientes uma chance maior de remissão duradoura e uma qualidade de vida melhorada. (4,8–13) Assim como já proporciona uma nova chance de vida entre os pacientes pediátricos com LLA de células B, cromossomo Ph-, após incorporação do produto para a primeira recidiva após tratamento de LLA de células B classificada como medular de alto risco. (14) Destaca-se que a indicação acima foi avaliada pela CONITEC e obteve aprovação para incorporação pelo comitê. (90) Devido a esse ganho substancial, uma APAC exclusiva para o uso de blinatumomabe para essa população foi implementada. (54)

Considerando aspectos econômicos, uma avaliação econômica em saúde foi conduzida sob a perspectiva do SUS. Um modelo de sobrevida particionado foi desenhado para representar a evolução natural da LLA em pacientes que atingiram remissão completa, porém, permanecem com DRM positiva. O modelo foi parametrizado utilizando-se da melhor evidência disponível, a saber, o estudo de Gökbuget *et al.*, 2020, (52) uma vez que compara blinatumomabe com um controle histórico, coerente a terapêutica heterogeneia praticada no SUS. O resultado desta avaliação econômica resultou em uma RCUI de aproximadamente R\$ 111 mil por ano de vida ganho, com um ganho em sobrevida de aproximadamente 3 anos. É importante ressaltar que

esta RCUI se encontra dentro do limiar de três vezes o PIB per capita nacional, usualmente recomendado para doenças raras. Além disso, a análise de impacto orçamentário estimou um impacto incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 89 milhões. Um resumo dos resultados econômicos pode ser visto na Tabela 35.

Tabela 35. Resumo dos resultados econômicos.

Parâmetro	Valor
Preço proposto para incorporação	R\$ 8.280,90
Razão de custo-utilidade incremental (R\$ / AVAQ ganho)	R\$ 111.214
Pacientes tratados por ano com blinatumomabe	34 – 74 – 126 – 191 – 276
Impacto orçamentário incremental (acumulado em 5 anos)	R\$ 88.958.489

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

Dentro deste contexto, pode-se afirmar que, além de atender uma necessidade médica não atendida, blinatumomabe ainda demonstra um bom potencial econômico no contexto do SUS.

9. Referências bibliográficas

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017 Jun 30;7(6):e577–e577.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022 Sep 15;140(11):1200–28.
3. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. *StatPearls.* 2024.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute Lymphoblastic Leukaemia Version 4.2023. 2023. p. 152.
5. Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, Enciso L, Fernandez I, Jansen AM, et al. Expert Recommendations for the Diagnosis, Treatment, and Management of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Latin America. *JCO Glob Oncol.* 2023 May;(9).
6. Gidman W, Shah S, Zhang L, McKendrick J, Cong Z, Cohan D, et al. Clinicians' Perspectives on Cure in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia with Minimal Residual Disease: A Delphi Study. *Adv Ther.* 2019 Nov;36(11):3017–29.
7. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol.* 2024 Jan;35(1):15–28.
8. DuVall AS, Sheade J, Anderson D, Yates SJ, Stock W. Updates in the Management of Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: An Urgent Plea for New Treatments Is Being Answered! *JCO Oncol Pract.* 2022 Jul;18(7):479–87.
9. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, Bruggemann M, Doubek M, Foà R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 2019 Jan 1;24(1):337–48.
10. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica.* 2022 Dec 1;107(12):2783–93.
11. Campana D. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol.* 2009 Jan;46(1):100–6.
12. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 13;3(7):e170580.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity. 2019.
14. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de ciência tecnologia e inovação e do complexo econômico-industrial da saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 33, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023. 2023. p. 28.
15. Faderl S, O'Brien S, Pui C, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2010 Mar 25;116(5):1165–76.

16. Kopmar NE, Cassaday RD. How I prevent and treat central nervous system disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2023 Mar 23;141(12):1379–88.
17. Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, Teodorescu P, Constantinescu C, Iluta S, et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med*. 2021 Jan;9(1):68–68.
18. Maribel R, Hernandez M, Mara J. Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Leukemia*. InTech; 2013.
19. Marinescu E-C, Bumbea H, Iordan I, Dumitru I, Soare D, Ciufu C, et al. The Philadelphia Chromosome, from Negative to Positive: A Case Report of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Medicina (B Aires)*. 2023 Mar 28;59(4):671.
20. Moorman A V., Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109(8):3189–97.
21. National Cancer Institute (NCI). Surveillance - Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) [Internet]. 2024 [cited 2024 May 20]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/allyl.html>
22. Sasaki K, Jabbour E, Short NJ, Jain N, Ravandi F, Pui C, et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980-2017. *Am J Hematol*. 2021 Jun;96(6):650–8.
23. Orphanet. Orphanet - Acute lymphoblastic leukemia [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/513>
24. National Organization for Rare Disease (NORD). Acute lymphoblastic leukemia [Internet]. [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/acute-lymphoblastic-leukemia/>
25. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, FR: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
26. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2023. 160 p.
27. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Ministério da Saúde (Brasil). [cited 2023 Jul 25]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>
28. Zhang N, Wu J, Wang Q, Liang Y, Li X, Chen G, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer J*. 2023 May 17;13(1):82.
29. Maribel R, Hernandez M, Mara J. Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Leukemia*. InTech; 2013.

30. Pui C-H, Relling M V., Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1535–48.
31. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet (London, England)*. England; 2008 Mar;371(9617):1030–43.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos. PORTARIA CONJUNTA Nº 21, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2021: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto. 2021. p. 88.
33. Ministerio da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção Espacializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 11, de 02 de julho de 2021: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 30 p.
34. Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot, Julia, Mayer D, Reeve, et al. Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adults With Acute Leukemia: A Systematic Review. *Oncol Nurs Forum*. 2015 Mar 1;42(2):E91–101.
35. Danhauer SC, Russell GB, Tedeschi RG, Jesse MT, Vishnevsky T, Daley K, et al. A Longitudinal Investigation of Posttraumatic Growth in Adult Patients Undergoing Treatment for Acute Leukemia. *J Clin Psychol Med Settings*. 2013 Mar 28;20(1):13–24.
36. Lepretre S, Touboul C, Flinois A, Kutikova L, Giannopoulou C, Makhoulfi K, et al. Quality of life in adults with acute lymphoblastic leukemia in France: results from a French cross-sectional study. *Leuk Lymphoma*. 2021 Oct 15;62(12):2957–67.
37. Lepretre S, Touboul C, Flinois A, Kutikova L, Makhoulfi K, Chauny J-V, et al. Quality of Life Impairment in Adult Patients with ACUTE Lymphoblastic Leukemia with Minimal Residual Disease in France. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):5123–5123.
38. Paquete AT, Silva Miguel L, Costa J, Alarcão J, Fiorentino F, Guerreiro R, et al. PCN112 - BURDEN AND COSTS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA IN PORTUGAL. *Value Heal*. 2018 Oct;21:S33.
39. Dekker SE, Rea D, Cayuela J-M, Arnhardt I, Leonard J, Heuser M. Using Measurable Residual Disease to Optimize Management of AML, ALL, and Chronic Myeloid Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2023 Jun;(43).
40. Gökbüget N. MRD in adult Ph/ BCR-ABL -negative ALL: how best to eradicate? *Hematology*. 2021 Dec 10;2021(1):718–25.
41. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe H-S, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019 Oct;104(10):2028–39.
42. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Gore L, Jorgensen J, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol*. 2019 Feb 26;94(2):257–65.

43. Rose D, Shah S, Despiegel N, Tibrewala S, Chawla A, Cong Z. Healthcare Resource Utilization in Adult Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in First Hematologic Complete Remission with and without Minimal Residual Disease. *Blood*. 2018 Nov;132(Supplement 1):4732–4732.
44. Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO). RECOMENDAÇÕES PARA AVALIAÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MENSURÁVEL EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA B APÓS USO DE TERAPIA ALVO COM ANTICORPO MONOCLONAL BI-ESPECÍFICO (BLINATUMOMAB) E 19CAR-T CELL [Internet]. [cited 2024 May 21]. Available from: <https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2024/02/Recomendacoes-GTDRM-SBTMO-para-avaliacao-de-DRM-em-LLA-B.pdf>
45. Rego EM, Santos GAS. Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(5):367–74.
46. Ikoma-Colturato MRV, Beltrame MP, Furtado FM, Pimenta G, da Costa ES, Azambuja AP, et al. Minimal residual disease assessment in acute lymphoblastic leukemia by 4-color flow cytometry: Recommendations from the MRD Working Group of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Jul;43(3):332–40.
47. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS - Procedimento: 02.02.03.023-7 - IMUNOFENOTIPAGEM DE HEMOPATIAS MALIGNAS (POR MARCADOR) [Internet]. [cited 2024 May 21]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0202030237/02/2014>
48. Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO). Citometria de Fluxo para monitorar a DRM-LLab – é possível padronizar as análises? [Internet]. 2021 [cited 2024 May 21]. Available from: <https://sbtmo.org.br/citometria-de-fluxo-para-monitorar-a-drm-llab-e-possivel-padronizar-as-analises/>
49. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Gore L, Jorgensen J, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol*. 2019 Feb;94(2):257–65.
50. Teachey DT, Hunger SP, Loh ML. Optimizing therapy in the modern age: differences in length of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021 Jan 14;137(2):168–77.
51. Shen Z, Gu X, Mao W, Yin L, Yang L, Zhang Z, et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Dec 23;18(1):755.
52. Gökbüget N, Dombret H, Giebel S, Brüggemann M, Doubek M, Foa R, et al. Blinatumomab vs historic standard-of-care treatment for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol*. 2020;104(4):299–309.
53. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Blincyto® (blinatumomabe) [Bula]. 2023. p. 34.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA GM/MS Nº 2.251, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2023 - Inclui, na Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS os procedimentos para tratamento da Leucemia

Linfoblástica Aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira re. 2023.

55. ANVISA. Consultas - ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Blincyto® (blinatumomab) [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351769941201466/>
56. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency - Blincyto (blinatumomab). 2024.
57. US Food and Drug administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - BLINCYTO [Internet]. 2024. [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
58. Sigmund A, Sahasrabudhe K, Bhatnagar B. Evaluating Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory ALL: Design, Development, and Place in Therapy. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther*. 2020 Nov;Volume 10:7–20.
59. Instituto Nacional da Propriedade Industrial - Ministério da Economia. Consulta à Base de Dados do INPI - Pedido PI 0921482-8 [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=867768&SearchParameter=PI0921482&Resumo=&Titulo=>
60. The Pharmaceutical Benefits Schemes (PBS). BLINATUMOMAB Powder for I.V. infusion 38.5 micrograms, Blincyto®, Amgen - Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting. 2019. p. 28.
61. Scottish Medicines Consortium (SMC). blinatumomab (Blincyto). 2020.
62. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
63. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
64. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 68 p.
65. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2013. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
66. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;i4919.
67. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
68. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.

69. Topp MS, Kufer P, Gökbüget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell - Engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2493–8.
70. Topp MS, Gökbüget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood*. 2012;120(26):5185–7.
71. Gökbüget N, Zugmaier G, Klinger M, Kufer P, Stelljes M, Viardot A, et al. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):e132–5.
72. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522–31.
73. Gökbüget N, Zugmaier G, Dombret H, Stein A, Bonifacio M, Graux C, et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. Taylor & Francis; 2020;61(11):2665–73.
74. Jabbour EJ, Short NJ, Jain N, Jammal N, Jorgensen J, Wang S, et al. Blinatumomab is associated with favorable outcomes in patients with B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia and positive measurable residual disease at a threshold of 10–4 and higher. *Am J Hematol*. 2022;97(9):1135–41.
75. Pizzamiglio C, Vernon HJ, Hanna MG, Pitceathly RDS. Designing clinical trials for rare diseases: unique challenges and opportunities. *Nat Rev Methods Prim*. 2022 Mar 10;2(1):13.
76. Posadzki P, Bajpai R. Is a new approach for rating the quality evidence of effect estimates derived from matched-adjusted indirect comparisons (MAIC) needed? In: 2023 Cochrane Colloquium. 2023.
77. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. 2023. p. 72.
78. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente- recorrente altamente ativa. 2023. p. 54.
79. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836–47.
80. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
81. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022

Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health. United States; 2022 Jan;25(1):10–31.

82. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2024 [cited 2024 May 15]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br>
83. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados b. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
84. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. Health Technol Assess (Rockv). 2014 Feb;18(9).
85. Kind P, Hardman G MS. UK Population Norms for EQ-5D [Internet]. Discussion Paper 172. 1999 [cited 2024 May 24]. p. 98. Available from: <https://www.york.ac.uk/che/pdf/DP172.pdf>
86. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco [Internet]. 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-33-blinatumomabe.pdf>
87. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação - Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. 2022. p. 72.
88. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. 2023. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=>
89. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76 p.
90. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Tecnologias demandadas [Internet]. 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>
91. Zugmaier G, Topp MS, Alekar S, Viardot A, Horst H-A, Neumann S, et al. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J. 2014 Sep 5;4(9):e244–e244.
92. Gaballa MR, Banerjee P, Milton DR, Jiang X, Ganesh C, Khazal S, et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2022 Mar 24;139(12):1908–19.

93. Brasil. Ministério da Saúde. Ações de Educomunicação em Doenças Raras.
94. Franceschini J, Jardim JR, Fernandes ALG, Jamnik S, Santoro IL. Reprodutibilidade da versão em português do Brasil do European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire em conjunto com seu módulo específico para câncer de pulmão. J Bras Pneumol. 2010 Oct;36(5):595–602.
95. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai J-S, Rosen S, et al. Measuring Health-Related Quality of Life in Leukemia: The Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) Questionnaire. Value Heal. 2012 Dec;15(8):1051–8.
96. Bagattini ÂM, Camey SA, Miguel SR, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, de C. Teixeira MA, et al. Electronic Version of the EQ-5D Quality-of-Life Questionnaire: Adaptation to a Brazilian Population Sample. Value Heal Reg Issues. 2018 Dec;17:88–93.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO –

Blinicyto®

Nº 73, segunda-feira, 17 de abril de 2017		Diário Oficial da União - Suplemento	ISSN 1677-7042	31		
ZIDA	TIOCONAZOL 1.2110.0356.002-7 36 Meses 1% CREM DERM CT BG AL X 15 G TIOCONAZOL 1.2110.0356.003-5 36 Meses 1% PO DERM CT FR PLAS OPC X 15 G TIOCONAZOL 1.2110.0356.004-3 36 Meses 1% PO DERM CT FR PLAS OPC X 30 G TIOCONAZOL OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-	SER DOSAD 1.2110.0360.001-0 24 Meses 50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 60 ML + SULTAMICILINA 1.2110.0360.002-9 24 Meses 50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 75 ML + SER DOSAD SULTAMICILINA 1.2110.0360.003-7 24 Meses 50 MG/ML PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 80 ML + SER DOSAD SULTAMICILINA	inativados tipo 3 + Hemaglutinina Filamentosa + Antígeno de superfície da Hepatite B 1.0107.0162.002-4 36 Meses PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS + SUS DIL 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML Conjugado de Polissacarídeo Capsular de Haemophilus Influenzae tipo B e toxóide tetânico + Toxóide pertussis + Pertactina + Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Poliovírus Tipo 1 + Poliovírus Tipo 2 + Poliovírus Tipo 3 + Hemaglutinina Filamentosa + Antígeno de superfície da Hepatite B	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA	02685377000157	
DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0288940/17-4	OLMETEC HCT 25351.099754/2017-31 02/2020 1999 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0288940/17-4 1.2110.0358.001-1 36 Meses 20 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-	RESOLUÇÃO - RE Nº 1.027, DE 13 DE ABRIL DE 2017 O Gerente-Geral Substituto de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve: Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa; Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.	insulina glulisina APIDRA 25351.012158/2004-13 02/2020 1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO 2494777/16-1 1.1300.0969.001-1 24 Meses 100 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML insulina glulisina 1.1300.0969.002-1 24 Meses 100 U/ML SOL INJ CT 5 FA VD INC X 10 ML insulina glulisina 1.1300.0969.003-8 24 Meses 100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML insulina glulisina 1.1300.0969.004-6 24 Meses 100 U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML insulina glulisina 1.1300.0969.007-0 24 Meses 100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SISTEMA APLIC PLAS insulina glulisina 1.1300.0969.008-9 24 Meses 100 U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML + 5 SISTEMAS APLIC PLAS insulina glulisina VIRUS DA HEPATITE A PURIFICADO INATIVADO AVAXIM 25351.295992/2008-50 05/2018 1940 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA EMBALAGEM PRIMÁRIA 0946478/15-6 1.1300.1108.001-2 36 Meses 320 U/ML SUS INJ CT 1 SER PRE-ENCH C/ AGU ACO-PLADA X 0,5 ML VIRUS DA HEPATITE A PURIFICADO INATIVADO 1.1300.1108.002-0 36 Meses 320 U/ML SUS INJ CT 5 SER PRE-ENCH C/ AGU ACO-PLADA X 0,5 ML VIRUS DA HEPATITE A PURIFICADO INATIVADO 1.1300.1108.003-9 36 Meses 320 U/ML SUS INJ CT 10 SER PRE-ENCH C/ AGU ACO-PLADA X 0,5 ML VIRUS DA HEPATITE A PURIFICADO INATIVADO 1.1300.1108.004-7 36 Meses 320 U/ML SUS INJ CT 20 SER PRE-ENCH C/ AGU ACO-PLADA X 0,5 ML VIRUS DA HEPATITE A PURIFICADO INATIVADO			
ZIDA	1.2110.0358.002-8 36 Meses 20 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 20 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-					
ZIDA	1.2110.0358.003-6 36 Meses 20 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-					
ZIDA	1.2110.0358.004-4 36 Meses 40 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-					
ZIDA	1.2110.0358.005-2 36 Meses 40 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 20 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-					
ZIDA	1.2110.0358.006-0 36 Meses 40 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-					
ZIDA	1.2110.0358.007-9 36 Meses 40 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-					
ZIDA	1.2110.0358.008-7 36 Meses 40 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL X 20 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-					
ZIDA	1.2110.0358.009-5 36 Meses 40 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 OLMESARTANA MEDOXOMILA + HIDROCLOROTIA-					
ZIDA	AZITROMICINA DI-HIDRATADA ZITROMAX 25351.099763/2017-24 10/2017 1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0288970/17-6 1.2110.0359.001-5 36 Meses 500 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 2 AZITROMICINA DI-HIDRATADA 1.2110.0359.002-3 36 Meses 500 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 3 AZITROMICINA DI-HIDRATADA	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA 18774815000193 Blinatumomab BLINCYTO 25351.769941/2014-66 04/2022 10394 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL REFERENTES A PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO E MÉTODO BIOLÓGICO DE QUANTIFICAÇÃO DE TEOR 0831169/15-5 10394 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL REFERENTES A PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO E MÉTODO BIOLÓGICO DE QUANTIFICAÇÃO DE TEOR 0831177/15-6 10408 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO TERMINADO 0395702/17-1 529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO 1132708/14-1 1.0244.0011.001-9 48 Meses 38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML Blinatumomab				

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

Internal Use Only Medical and Scientific Affairs

ANEXO 2. PREÇO - Blincyto®

38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML	PF	PMVG
Sem impostos	10.375,02	8.141,28
0,0%	11.620,02	9.118,23
12,0%	13.427,96	10.536,92
12% ALC	11.789,79	9.251,45
17,0%	14.359,18	11.267,65
17% ALC	12.500,02	9.808,77
17,5%	14.459,48	11.346,35
17,5% ALC	12.575,78	9.868,21
18,0%	14.561,17	11.426,15
18% ALC	12.652,46	9.928,39
19,0%	14.768,95	11.589,19
19% ALC	12.808,66	10.050,96
19,5%	14.875,08	11.672,48
19,5% ALC	12.888,22	10.113,39
20,0%	14.982,75	11.756,96
20% ALC	12.968,77	10.176,59
20,5%	15.091,99	11.842,68
21,0%	15.202,84	11.929,67
21% ALC	13.132,93	10.305,41
22,0%	15.429,52	12.107,55
22% ALC	13.301,30	10.437,53

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A ferramenta de avaliação de risco de viés mais adequada para a ensaios clínicos sem comparador é a JBI *Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies* (67). Tal ferramenta é composta por nove questões que permitem como resposta sim, não, não claro e não aplicável. Além disso, ela não chega a uma medida resumo sobre o risco de viés, deixando tal avaliação para o investigador. (67)

Uma vez que os ECs que avaliaram o uso de blinatumomabe são estudos sem comparadores, tal ferramenta foi utilizada. A principal limitação dos estudos e que indica risco de viés está relacionada à perda de seguimento. Dois estudos não deixam claro a perda de seguimento, enquanto um indica perda de cerca de 30% da amostra inicial, o que pode indicar potencial viés de atrito. (69,72,74)



Formulário de avaliação de estudos quasi-experimentais.

	Topp, 2011 (69)				Gökbuget., 2018 (72)				Jabbour, 2022 (74)			
	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
2. Were the participants included in any comparisons similar?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
4. Was there a control group?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	☐	☐	X	☐	☐	X	☐	☐	☐	☐	X	☐

7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X
8. Were outcomes measured in a reliable way?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐
9. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐

Fonte: Tufanaru, 2020. (67)

CONFIDENTIAL
 INTERNAL USE ONLY

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Zugmaier <i>et al.</i>	2014	(91)	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
2. Gaballa <i>et al.</i>	2022	(92)	População. Inclui crianças.

PROTON
PAIN

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Resposta de DRM							
2	ensaios clínicos	grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Sobrevida livre de recidiva							
3	ensaios clínicos	grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
SG							
2	ensaios clínicos	grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Duração da remissão							
1	ensaios clínicos	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
3	ensaios clínicos	grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; DRM: doença residual mínima; Ph: Philadelphia. ¹ os estudos incluíram pacientes com Ph- e Ph+, não sendo específicos para a população e interesse da PICO (Ph-), o que caracteriza evidência indireta. Desfechos com resultados específicos para pacientes Ph- não foram considerados como evidência indireta.

ANEXO 7. MICROCUSTEIO TCTH

Transplante de células tronco hematopoéticas						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
PRÉ-PROCEDIMENTO						
Identificação de doador aparentado de células-tronco hematopoéticas 1a fase (por doador tipado)	100%	5	R\$ 150,00	R\$ 750,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.002-5
Identificação de doador aparentado de células-tronco hematopoéticas 2a fase (por doador tipado)	100%	3	R\$ 225,00	R\$ 675,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.003-3
Identificação de doador aparentado de células-tronco hematopoéticas 3a fase (por doador tipado)	100%	1	R\$ 650,00	R\$ 650,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.004-1
Identificação de doador não aparentado de células-tronco hematopoéticas 1a fase (por doador tipado)	100%	3	R\$ 375,00	R\$ 1.125,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.005-0
Identificação de doador não aparentado de células-tronco hematopoéticas 2a fase (por doador tipado)	100%	1	R\$ 650,00	R\$ 650,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.006-8
Identificação de doador voluntário de célula troncohematopoética cadastrados no redome/inca - complementação da 1ª fase	100%	1	R\$ 225,00	R\$ 225,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.007-6
Identificação de doador voluntário de células tronco hematopoética de doadores cadastrados no redome/inca - complementação da 2ª fase	100%	1	R\$ 150,00	R\$ 150,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.008-4
Identificação de doador voluntário de células tronco hematopoética de doadores de medula óssea ou de outros precursores hematopoéticos - 3ª fase	100%	1	R\$ 1.300,00	R\$ 1.300,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.009-2
Identificação de receptor de células-tronco hematopoéticas 1a fase	100%	1	R\$ 375,00	R\$ 375,00	SIGTAP 02/2024	05.01.02.001-2
Identificação de receptor de células-tronco hematopoéticas 2a fase	100%	1	R\$ 650,00	R\$ 650,00	SIGTAP 02/2024	05.01.02.002-0
Identificação de receptor de células tronco hematopoéticas de doadores de medula óssea ou de outros precursores hematopoéticos - 3ª fase	100%	1	R\$ 1.300,00	R\$ 1.300,00	SIGTAP 02/2024	05.01.02.003-9
PROCEDIMENTO						
TCTH alogênico (aparentado)	69%	1	R\$ 86.087,99	R\$ 59.360,31	TABNET, 2022	05.05.01.001-1
TCTH alogênico (não aparentado)	31%	1	R\$ 111.610,43	R\$ 34.651,61	TABNET, 2022	05.05.01.002-0
Irradiação pré transplante	100%	1	R\$ 1.729,00	R\$ 1.729,00	SIGTAP 02/2024	03.04.01.056-1
Coleta e acondicionamento	100%	1	R\$ 5.034,21	R\$ 5.034,21	TABNET, 2022	05.01.03.006-9
Coordenação de sala cirúrgica	100%	1	R\$ 400,00	R\$ 400,00	SIGTAP 02/2024	05.03.04.001-0
PÓS-PROCEDIMENTO						
Intercorrências pós TCTH alogênico	50%	1	R\$ 2.056,77	R\$ 1.028,39	TABNET, 2022	05.06.02.001-0; 05.06.02.003-7; 05.06.02.004-5; 05.06.02.010-0
CUSTO TOTAL				R\$ 110.053,52		

Seguimento anual						
	% em uso	Quantidade	Custo	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00	SIGTAP 06/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32	SIGTAP 06/2020	02.02.02.038-0
Mielograma	100%	2	R\$ 5,79	R\$ 11,58	SIGTAP 06/2020	02.02.09.019-1
Citogenética	100%	2	R\$ 160,00	R\$ 320,00	SIGTAP 06/2020	02.02.10.002-2
Na	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 06/2020	02.02.01.063-5
K	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 06/2020	02.02.01.060-0
Ureia	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 06/2020	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 06/2020	02.02.01.031-7
Glicose	100%	12	R\$ 1,85	R\$ 22,20	SIGTAP 06/2020	02.02.01.047-3
Ciclosporina Sol. Oral 100mg/ml (frasco 50ml = 5g) 0,5	100%	37	R\$ 199,28	R\$ 7.273,60	BPS, 03/2021	BR0302942
Metotrexato 2,5 mg/dia	100%	365	R\$ 0,78	R\$ 283,82	BPS, 03/2021	BR0270436
TOTAL				R\$ 8.169,33		

ANEXO 8. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Distribuição
Taxa de resposta - blina (95% CI)	83,56%	74,17%	91,17%	Beta
Parametrização SG - QT padrão (95% CI)	OS SOC Lognormal Non Mixture Cure	OS SOC Cure Fraction (95%CI-L)	OS SOC Cure Fraction (95%CI-U)	Bootstrap
Parametrização SG - blina (95% CI)	OS Blinatumomab Lognormal Non Mixture Cure	OS Blinatumomab Cure Fraction (95%CI-L)	OS Blinatumomab Cure Fraction (95%CI-U)	Bootstrap
Duração do tratamento - blina (95% CI)	100,00%	100,00%	100,00%	Beta
Duração dos tratamentos – blin (95% CI)	64,66%	0,00%	100,00%	Beta
Custo TCTH (±50%)	110.053,52	31.314,58	93.943,74	Gamma
Custo TCTH - 1-6 meses (±50%)	4.084,58	15.092,97	45.278,90	Gamma
Custo TCTH - 7-12 meses (±50%)	4.084,58	10.367,84	31.103,52	Gamma
Custo TCTH - Ano 2 (±50%)	8.169,16	7.481,62	22.444,87	Gamma
Custo QT de resgate (±50%)	5.600,00	10.952,69	32.858,08	Gamma
Utility - progressão (±50%)	0,250	0,125	0,375	Beta
Baseline Mean Utility (95% CI)	0,809	0,763	0,855	Beta
Utility - Intercepto (GLM) (95% CI)	0,353	0,173	0,533	Beta
Utility - linha de base (95% CI)	0,543	0,478	0,608	Beta
Utility - fora de tratamento (95% CI)	0,010	-0,015	0,036	Beta
Utility DRM- (95% CI)	0,047	-0,061	0,156	Beta
Perda de utility fim da vida (95% CI)	-0,129	-0,168	-0,091	Beta
Perda de utility TCTH (95% CI)	-0,170	-0,334	0,026	Beta
Perda de utility TCTH (1-6 meses) (95% CI)	-0,010	-0,082	0,076	Beta
Perda de utility TCTH (7-12 meses) (95% CI)	-0,020	-0,074	0,045	Beta
Perda de utility TCTH (Ano 2) (95% CI)	0,000	0,000	0,000	Beta