

Parecer Técnico-Científico

Blinicyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária

ORIGIN
H E A L T H

Amgen

Projeto nº 2.10.1412a
07 de agosto de 2024

Parecer Técnico-Científico

Blincyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária

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: Blinicyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Amgen.

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

REVISORES: Aline Mayrink⁵, Mariana Puppini⁶, Marina Marçola⁷, Gustavo Geraldo⁸, Solange Dallana⁹, Comitês de Leucemias Agudas e Acesso¹⁰

Commented [MM1]: ABHH, por favor preencher.

Commented [LMA2]: Não apareceu os dados da Solange.

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)

CONFIDENCIAL

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

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica agressiva originada de linfoblastos B ou T. Estes linfoblastos proliferam rapidamente, formando linfócitos imaturos anormais que podem se acumular na medula óssea e se disseminar para o sangue e outros tecidos extramedulares. O cromossomo Philadelphia (Ph) é um marcador importante para a classificação das LLA de células B, sendo um fator determinante para a escolha do tratamento, podendo ser positivo ou negativo (Ph-). Adultos com LLA de células B recidivada ou refratária têm um prognóstico desfavorável, com uma sobrevida global média de três a seis meses. A falta de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretriz Terapêutica e Diagnóstica (DDT) específicos para o tratamento desta condição no Sistema Único de Saúde (SUS) é uma lacuna significativa. Estes pacientes frequentemente passam por várias terapias de resgate, que não conseguem alcançar ou manter a remissão completa, destacando uma necessidade médica não atendida no SUS. Neste contexto, o Blincyto® (blinatumomabe), um anticorpo bispecífico (anti-CD19/CD3) ativador de células T, surge como uma alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária e ainda com doença residual mínima positiva. Este tratamento é recomendado por diretrizes internacionais recentes para essa população, representando uma opção de tratamento eficaz e seguro para esses pacientes. Ambas populações, LLA de células B recidivada/refratária e doença residual mínima (DRM)+, estão sendo submetidas paralelamente para avaliação desse comitê, sendo este dossiê focado apenas na população R/R. Ademais, 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, proporcionando atualmente uma nova oportunidade de tratamento para o paciente do SUS diminuindo a grande diferença de tratamentos entre os sistemas de saúde no Brasil.

Título/pergunta: Blincyto® (blinatumomabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, com Ph- e com doença recidivada ou refratária?

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

População-alvo: Pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- recidivada ou refratária.

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 (2016), do Canadá (2017), da Escócia (2016) e do Reino Unido (2017) 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 oito artigos que reportaram resultados do ensaio clínico randomizado (ECR) TOWER e suas análises adicionais. Na análise primária, blinatumomabe levou a redução de risco de 29% de morte comparado à quimioterapia. Os resultados para os desfechos sobrevida livre de evento (SLE) e taxa de remissão também favoreceram significativamente blinatumomabe em relação à quimioterapia. Além disso, a mediana de duração da remissão e a proporção de pacientes com DRM negativa foram numericamente maiores com

CONFIDENCIAL

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

blinatumomabe que com o comparador. Na análise de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), a variação da média dos mínimos quadrados entre blinatumomabe e quimioterapia foi ≥ 5 pontos, o que indica diferença clinicamente importante entre as terapias, favorecendo blinatumomabe. Destaca-se que o benefício de blinatumomabe em termos de SG frente a quimioterapia foi mantido nos subgrupos em primeira terapia de resgate e em segunda terapia de resgate ou posterior (benefício apenas numérico, o que pode ser justificado por se tratar de uma análise de subgrupo com tamanho amostral reduzido) e em pacientes que receberam consolidação e manutenção com blinatumomabe comparado a quem não recebeu (benefício numérico). Em relação a segurança, blinatumomabe e quimioterapia apresentaram frequências similares de eventos adversos.

Qualidade da evidência:

SG	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão completa	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
SLE	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
DRM	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da remissão	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de evento; DRM: doença residual mínima; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Síntese de informações econômicas: Uma avaliação econômica em saúde foi conduzida a partir de um modelo de sobrevida particionado de quatro estados de saúde (pré-resposta, respondedores, refratário/recidivado e morte). As transições entre estados de saúde foram modeladas através da melhor evidência disponível (estudo TOWER). 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, atualmente já atendida pelo SUS, para a população adulta com DRM+ e pacientes recidivados ou refratários. O modelo resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de aproximadamente R\$ 248 mil por ano de vida ajustado por qualidade ganho. 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 de aproximadamente 77 pacientes iniciando tratamento a cada ano. Como resultado, a análise estimou um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 46 milhões acumulados em 5 anos.

Considerações finais: Em resumo, Blincyto® (blinatumomabe) demonstrou ser um avanço significativo no tratamento de pacientes adultos LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária. Os estudos clínicos revelaram melhorias notáveis na SLE, SG, QVRS e taxas de remissão, tudo isso acompanhado de um perfil de segurança controlável. A incorporação do Blincyto® no SUS representaria um avanço clínico substancial, oferecendo aos pacientes uma oportunidade de tratamento que está alinhada com as diretrizes terapêuticas internacionais mais recentes. Sua incorporação representaria uma melhora dos indicadores clínicos desses pacientes no contexto do SUS.

CONFIDENCIAL

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

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	20
2.6 Prognóstico.....	22
2.7 Tratamento.....	22
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	25
3. Descrição da tecnologia proposta	27
3.1 Posologia e modo de administração	27
3.2 Mecanismo de ação	29
3.3 Informações de mercado	30
3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).....	30
3.5 Posicionamento no mercado atual	31
4. Descrição das tecnologias alternativas	32
5. Evidências científicas.....	33
5.1 Questão do Estudo	33
5.1.1 Intervenção	33
5.1.2 População.....	33
5.1.3 Comparação	33

CONFIDENCIAL

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

5.2	Estratégia de busca	34
5.2.1	Fontes de dados	34
5.2.2	Vocabulário controlado	34
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	36
5.4	Seleção e extração.....	37
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	37
5.4.2	Qualidade da evidência	38
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	38
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	40
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	81
6.	Avaliação econômica.....	83
6.1	Objetivo	83
6.2	Métodos	83
6.2.1	População de interesse	83
6.2.2	Perspectiva	83
6.2.3	Intervenção e comparadores	83
6.2.4	Desfechos considerados.....	86
6.2.5	Estrutura do modelo	87
6.2.6	Horizonte temporal	89
6.2.7	Taxa de desconto	89
6.2.8	Parâmetros clínicos	89
6.2.9	Parâmetros de utilidade.....	94
6.2.10	Parâmetros de custo	95
6.2.11	Análise de sensibilidade	101
6.3	Resumo das principais características do modelo	101
6.4	Resultados	102
6.4.1	Cenário base.....	102
6.4.2	Análise de sensibilidade determinística	103
6.4.3	Análise de sensibilidade probabilística	104
7.	Impacto orçamentário.....	106
7.1	Objetivo	106
7.2	Métodos	106
7.2.1	Perspectiva	106
7.2.2	Intervenção e comparadores	106

CONFIDENCIAL

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

7.2.3	Horizonte temporal	106
7.2.4	Definição de população de interesse	107
7.2.5	Participação de mercado.....	109
7.2.6	Custos	110
7.2.7	Análise de sensibilidade	110
7.3	Resumo das principais características do modelo	111
7.4	Resultados	111
7.4.1	Cenário base	111
7.4.2	Análise de cenários.....	112
8.	Considerações finais.....	113
9.	Referências bibliográficas	116
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – Blincyto®		123
ANEXO 2. PREÇO - Blincyto®		124
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		125
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....		126
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		127
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		128
ANEXO 7. MICROCUSTEIO TCTH.....		12929
ANEXO 8. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....		1300

CONFIDENCIAL

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

Lista de siglas e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
BIC	<i>Bayesian Information criteria</i>
BiTE®	Molécula bispecífica de células T, do inglês <i>bispecific T-cell engager</i>
DDT	Diretriz Terapêutica e Diagnóstica
DP	Desvio padrão
DRM	Doença residual mínima
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European MEDICINES AGENCY</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life</i>
QLQ-C30	<i>Questionnaire</i>
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life – 3 Dimensions</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
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
KM	Kaplan-Meier
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEG	Polietilenoglicol
Ph	Cromossomo Philadelphia
Ph-	Cromossomo Philadelphia negativo
Ph+	Cromossomo Philadelphia positivo
QT	Quimioterapia padrão
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde

CONFIDENCIAL

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

RCEI Razão de custo-efetividade incremental

RCUI Razão de custo-utilidade incremental

RoB 2.0 *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0*

ROBINS-I *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*

SEER *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

SG Sobrevida global

Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos,

SIGTAP Órteses, Próteses e Materiais Especiais

SLE Sobrevida livre de evento

SUS Sistema Único de Saúde

TCR Receptor de células T

TCTH Transplante de células tronco hematopoiéticas

CONFIDENCIAL

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

Lista de tabelas

Tabela 1. Impacto da linha de tratamento na QVRS.....	19
Tabela 2. Regimes de tratamento para LLA de células B Ph- recidivada ou refratária descrito no NCCN.	24
Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária.....	27
Tabela 4. Dose recomendada.....	28
Tabela 5. Avaliações de agências de ATS.	31
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	33
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	35
Tabela 8. Estratégias de busca.	36
Tabela 9. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	38
Tabela 10. Estudos incluídos para análise.....	39
Tabela 11. Resumo dos estudos incluídos para análise.	41
Tabela 12. Resumo dos estudos incluídos para análise.	46
Tabela 13. Melhor resposta hematológica em até 12 semanas após início do tratamento. ¹	52
Tabela 14. Resumo dos EAs. ¹	53
Tabela 15. Incidência de EAs emergentes do tratamento de grau ≥ 3	55
Tabela 16. Taxa de EAs ajustada pela exposição ao tratamento.	58
Tabela 17. Taxa de EAs de interesse ajustada pela exposição ao tratamento.	59
Tabela 18. Tempo até deterioração clinicamente importante na QVRS ou óbito.....	61
Tabela 19. Tempo até deterioração clinicamente importante na QVRS sem análise de óbito. .	62
Tabela 20. Análise de medidas repetidas – estimativa da média dos mínimos quadrados para as medidas do EORTC QLQ-C30.....	63
Tabela 21. Análise de medidas repetidas – estimativa da média dos mínimos quadrados para as medidas do EORTC QLQ-C30.....	64
Tabela 22. Melhor resposta hematológica e DRM em doze semanas após o início do tratamento.	68
Tabela 23. Resultados do desfecho SLE.	69
Tabela 24. EAs emergentes do tratamento.	70
Tabela 25. SG de acordo com <i>status</i> de TCTH para pacientes com remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta e estratificados de acordo com resposta de DRM e <i>status</i> da terapia de resgate.	72
Tabela 26. EAs que ocorreram durante o estudo estratificados pelo TCTH.	73

Tabela 27. Contagens medianas de leucócitos, neutrófilos absolutos e plaquetas de pacientes Ph- respondedores.	77
Tabela 28. Classificação da qualidade das evidências.....	82
Tabela 29. Parâmetro demográficos e antropométricos.	89
Tabela 30. Resposta hematológica em 12 semanas.	90
Tabela 31. Parâmetros de utilidade.	95
Tabela 32. Preço proposto para incorporação de blinatumomabe.	96
Tabela 33. Custo de tratamento com o comparador.....	99
Tabela 34. Custo do tratamento de resgate.	99
Tabela 35. Resumo das principais características do modelo.....	101
Tabela 36. Resultado da análise de custo-efetividade.....	102
Tabela 37. Dados históricos (2018-2023): Pacientes iniciando o tratamento em 2ª linha.....	107
Tabela 38. Projeção da população elegível.	108
Tabela 39. Participação de mercado.	109
Tabela 40. Número de pacientes tratados com blinatumomabe e QT, conforme a participação de mercado proposta.....	109
Tabela 41. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento.	110
Tabela 42. Cenários de participação de mercado de blinatumomabe no SUS.	110
Tabela 43. Resumo das principais características do modelo.....	111
Tabela 44. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).....	111
Tabela 45. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.	112
Tabela 46. Resumo dos resultados econômicos.	115

CONFIDENCIAL

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

Lista de figuras

Figura 1. Tratamentos descritos no NCCN para LLA recidivada ou refratária.	23
Figura 2. Recomendação de tratamento para pacientes diagnosticados com LLA.	25
Figura 3. Construção e mecanismo de ação básico do blinatumomabe.....	30
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	39
Figura 5. Probabilidade de SG.	51
Figura 6. Probabilidade de SLE.....	53
Figura 7. Incidência de EAs emergentes do tratamento por ciclo.	58
Figura 8. Estado de saúde global e escalas funcionais: ciclo um (todos os pacientes).	60
Figura 9. Sintomas: ciclo um (todos os pacientes).	61
Figura 10. Estimativa Simon-Makuch para SG de acordo com <i>status</i> de TCTH.	71
Figura 11. Estimativa Simon-Makuch para SG.	75
Figura 12. Estimativa Simon-Makuch para sobrevida livre de recidiva.	76
Figura 13. Hemogramas dos respondedores no início do estudo, durante e após dois ciclos de tratamento com blinatumomabe ou quimioterapia.....	79
Figura 14. SG em pacientes com <i>Ph-like</i>	80
Figura 15. Descrição do procedimento 03.04.06.008-9.....	84
Figura 16. Descrição do procedimento 03.04.06.009-7.....	85
Figura 17. Descrição do procedimento 03.04.06.010-0.....	85
Figura 18. Representação esquemática do modelo.....	88
Figura 19. Escore BIC para o ajuste das curvas de SLE.....	90
Figura 20. Sobreposição das curvas de KM e gamma generalizada restrita (blinatumomabe e QT).	91
Figura 21. Escore BIC para o ajuste das curvas de SG.	92
Figura 22. Sobreposição das curvas de KM e Gompertz restrita (blinatumomabe e QT).....	93
Figura 23. Descrição do procedimento 03.04.08.008-0.....	95
Figura 24. Custo médio de internação do procedimento 03.04.08.003-9.....	98
Figura 25. Descrição do procedimento 03.04.07.009-2.....	98
Figura 26. Análise de sensibilidade determinística – Diagrama de tornado.....	103
Figura 27. Plano de custo-efetividade.....	104
Figura 28. Curva de aceitabilidade.....	105
Figura 29. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.....	126

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Blincyto® (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 recidivada ou refratária

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, Ph- e com doença recidivada ou refratária.

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 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 apresenta um desafio ao tratamento. (1)

Recentemente, a incorporação de blinatumomabe para o tratamento de LLA de células B na população pediátrica foi recomendada pela CONITEC (4) e estes pacientes já se beneficiam de tratamentos inovadores no SUS. Por outro lado, pacientes adultos com LLA de células B ainda não contam com essa possibilidade mesmo possuindo piores desfechos clínicos. (1) Na busca de diminuir as discrepâncias entre as diferentes populações acometidas por essa doença,

CONFIDENCIAL

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

apresentamos nesse dossiê a necessidade de avaliação de novas tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B recidivado ou refratário.

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS) não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretriz Terapêutica e Diagnóstica (DDT) para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária. Nesse cenário, entende-se que os pacientes com essa doença atendidos no SUS, passam por sucessivas terapias de resgate.

A literatura indica que o prognóstico para adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária é desfavorável, mesmo após a aplicação de quimioterapia de resgate. As medianas de sobrevida global (SG) após tais tratamentos variam de três a seis meses. (5,6) Ademais, a remissão completa não é alcançada por todos os pacientes, ocorrendo em até 40% dos casos após tratamento de primeiro resgate, com taxas decrescentes em tratamentos subsequentes. (5,6) A remissão completa é essencial para que o paciente se torne elegível ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), o qual oferece um potencial curativo. (7) Portanto, é imperativo dispor de terapias que permitam aos pacientes alcançar e manter a remissão completa, aumentando assim suas chances de cura.

Blincyto® (blinatumomabe) apresenta-se como uma opção para essa população atualmente subtratada no SUS. Essa terapia já é indicada por *guidelines* internacionais recentes. (8,9) O tratamento de blinatumomabe em pacientes recidivado/refratário resultou na diminuição de 29% do risco de morte quando comparada a quimioterapia padrão sendo a estimativa de SG em seis meses de 54% no grupo blinatumomabe. (10)

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, Ph- e com doença recidivada ou refratária. Além desse pleito aqui apresentado, outra submissão para a população adulta com LLA de células B como doença residual mínima positiva também está sendo realizada em paralelo a esta, na tentativa de promover a equidade de tratamento entre as diferentes populações acometidas por essa doença, visto que pacientes pediátricos já se beneficiam com o tratamento de Blincyto no SUS. (4)

CONFIDENCIAL

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

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 órgão, e se espalhar no sangue e em 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. Destaca-se ainda que dos pacientes adultos com a doença, cerca de 75% dos casos apresentam LLA de células precursoras de linhagem B. (1)

Clinicamente, a LLA manifesta-se através de 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. (3,11) O acometimento do sistema nervoso central também é frequente em pacientes adultos com LLA de células B, ocorrendo entre 5% a 11% dos pacientes, associado a sintomas debilitantes, como cefaleia, vômitos, convulsões e dormência facial. (3,12,13)

Estima-se que alterações genéticas sejam identificáveis em mais de 80% dos casos de LLA de células B. Dentre essas alterações genéticas está a fusão de t(9;22) (q34;q11) *BCR-ABL*, também denominado de cromossomo Philadelphia positivo (Ph+). Estima-se que essa translocação seja uma das alterações citogenéticas mais frequentes em pacientes adultos e esteja presente entre 20% a 30% dos pacientes adultos com LLA de células B, o que indica que 70% a 80% dos pacientes com LLA de células B são Ph-. (14–16)

De acordo com o *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), a estimativa de sobrevida em cinco anos para pacientes diagnosticados nos Estados Unidos entre 2010 e 2017 foi de 71,3%. (17) Uma análise das bases de dados do SEER de 1980 a 2017 revelou que a estimativa de SG em cinco anos para pacientes com LLA de células B e Ph- foi de 73%. No entanto, é importante abordar esses dados com cautela, pois a amostra inclui tanto pacientes adultos quanto pediátricos, com uma sobrevida maior observada entre os pacientes mais jovens. A SG em cinco anos foi de 85% para pacientes de zero a 14 anos, 61% para aqueles entre 15 a 19 anos, e variou entre 44% e 6% para adultos com mais de 20 anos até 70 anos ou mais. (18)

2.2 Epidemiologia

A LLA é uma doença rara⁵. (19,20) 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. (21) Dados do Orphanet indicam uma prevalência de LLA de um a cinco casos por 100.000 habitantes. (19)

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. (22) Segundo o Atlas de Mortalidade do INCA, a taxa de mortalidade padronizada para população mundial ajustada por idade da leucemia linfóide (CID C91.0) para 2021 foi de 0,84 óbitos por 100.000 habitantes. (23)

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). (24)

Destaca-se ainda que a literatura aponta que 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 Ph- (70% a 80% dos casos), enquanto cerca de 20% a 30% dos casos são compostos por Ph+. (16,25)

Dados do DATASUS indicam, em média, que 138 pacientes por ano iniciam o tratamento para doença recidivada ou refratária. (26)

⁵ Pode-se definir doença rara como aquela que afeta 65 casos ou menos por 100.000 indivíduos. (88)

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. (27)

Conforme já mencionado, 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 – imatinibe, que está disponível no SUS, de acordo com as DDTs para população pediátrica e adulta. (28–30) 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). (31,32)

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-se que, a LLA de células B causa um impacto relevante na QVRS em todos os pacientes. Quando compara-se pacientes em primeira linha com aqueles em uso de terapia de resgate, observa-se que os pacientes em uso de terapia de resgate apresentaram resultados significativamente piores no

estado de saúde global do *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30)⁶, no escore total do *Functional Assessment of Cancer Therapy Leukemia* (FACT-Leu)⁷ e no escore total do *European Quality of Life – 3 Dimensions* (EQ-5D-3L)⁸ (Tabela 1). (33) Tais resultados indicam que quanto mais linhas de tratamento o paciente é submetido, pior sua QVRS.

Tabela 1. Impacto da linha de tratamento na QVRS.

Questionário média (DP)	Pacientes em primeira linha (n=140)	Pacientes em terapia de resgate (n=79)	p-valor
EQ-5D-3L	0,573 (0,255)	0,263 (0,378)	<0,05
EORTC QLQ-C30 – estado de saúde global	68,9 (18,2)	49,1 (23,9)	<0,05
FACT-Leu	121,0 (26,9)	96,6 (34,4)	<0,05

Fonte: Leprete, 2019. (34) 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*.

Além do impacto na QVRS, a LLA causa um relevante impacto econômico. Um estudo realizado em Portugal em 2015, estimou o custo direto para 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

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. (89)

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. (90)

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. (91)

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. (35)

Em análise de base de dados dos Estados Unidos entre 2016 e 2020, as médias dos custos totais dos pacientes com LLA de células B recidivada ou refratária por linha de tratamento foram de 513.279 (DP: 599,209), 340.419 (DO: 333.555) e 390.327 (DP: 332.068) para segunda, terceira e quarta linhas, respectivamente. Tais achados indicam aumento do custo quanto maior a linha de tratamento. (36) Uma medida para minimizar esse aumento do custo é o tratamento precoce da doença residual mínima (DRM), cujo valor prognóstico, alivia o impacto nas linhas de tratamento subsequentes.

2.5 Diagnóstico e classificação

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. (8) 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; (8)
- imunofenotipagem por citometria de fluxo abrangente; (8)
- caracterização por citometria de fluxo e/ou molecular no *baseline* do clone leucêmico para facilitar subsequente análise de DRM/mensurável; (8)
- cariótipo de cromossomos metafásicos com bandas G; (8)
- estratificação de risco prognóstico citogenético e molecular; (8)
- 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; (8)
- teste adicional para caracterização molecular, inclui: avaliação com *microarray* cromossômico ou hibridização genômica comparativa em casos de aneuploidia ou cariótipo inadequado. (8)

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; (8)
- painel de síndrome de lise tumoral: desidrogenase láctica, ácido úrico, potássio, cálcio, fósforo; (8)
- testes de anticorpos contra hepatite B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus; (8)
- teste de gravidez, aconselhamento e preservação da fertilidade; (8)
- Tomografia computadorizada/ ressonância magnética nuclear da cabeça com contraste, se houver sintomas neurológicos; (8)
- punção lombar com terapia intratecal - avaliação e tratamento do envolvimento extramedular; (8)
- 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; (8)
- exame testicular, incluindo ultrassom escrotal conforme indicado; (8)
- avaliação de infecção: rastreio de infecções oportunistas; (8)
- 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; (8)
- Dispositivo de acesso venoso central de escolha; (8)
- Considerar fortemente avaliação precoce para transplante e busca de doador; (8)
- Para pacientes com possíveis síndromes que predispõem ao câncer, os princípios de avaliação de risco e aconselhamento genético devem ser considerados. (8)

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 $30 \times 10^9/L$. (8) 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. (8)

2.6 Prognóstico

O prognóstico do paciente com a LLA de células B recidivada ou refratária é ruim, com baixa sobrevida e alta morbidade. (37) A mediana da SG entre os pacientes com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária, que estão em tratamento com quimioterapia padrão de resgate, varia de três a seis meses de acordo com a linha de resgate. (5,6) Em um grande estudo observacional retrospectivo realizado na Europa e nos Estados Unidos em pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária diagnosticados entre 1990 e 2013 (n= 1.706), demonstrou que a mediana de SG diminui com o aumento da linha de tratamento de resgate, sendo 5,8 meses, na primeira linha de resgate, 3,4 meses na segunda linha de resgate e 2,9 meses terceira e posteriores linhas de tratamento. (5)

2.7 Tratamento

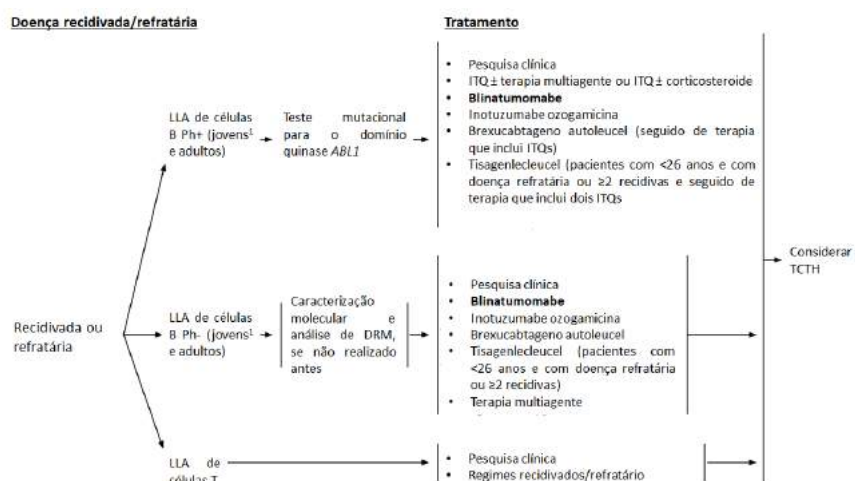
Atualmente, o SUS não dispõe de PCDTs ou DDTs específicos para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária. Para pacientes com cromossomo Ph+, existem DDTs disponíveis, e o tratamento com mesilato de imatinibe é o mais recomendado. (29) No entanto, apesar das diretrizes internacionais sugerirem tratamentos adequados para pacientes com cromossomo Ph-, ainda não há um padrão de tratamento estabelecido para essa população no SUS, deixando esses pacientes sem o suporte necessário no sistema público de saúde. (8,9)

O tratamento da LLA de células B, cromossomo Ph- envolve três fases: indução, com o objetivo de alcançar a remissão; consolidação, para fortalecer a remissão; e manutenção, para prevenir a recidiva. Durante a fase de consolidação, o paciente pode ser elegível para o TCTH, que oferece potencial curativo. (8,9)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Segundo o *guideline* recente do NCCN versão 4.2023, a LLA de células B, Ph- com doença recidivada ou refratária, recomenda-se como tratamento: novas terapias em fase de estudo clínico, blinatumomabe, inotuzumabe ozogamicina, brexucabtageno autoleucl, tisagenlecleucl e terapia multiagente. Após o tratamento com essas terapias, o TCTH é recomendado (Figura 1). (8)

Figura 1. Tratamentos descritos no NCCN para LLA recidivada ou refratária.



Fonte: NCCN, 2023. (8) DRM: doença residual mínima; LLA: leucemia linfoblástica aguda; ITQ: inibidor de tirosina quinase; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; TCTH: transplante de células tronco hematopoéticas. 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.

A terapia multiagente é somente recomendada para pacientes em recidiva tardia (>3 anos após diagnóstico inicial), e as opções de tratamento são as mesmas ofertadas no regime de indução, conforme tabela abaixo (Tabela 2). (8)

CONFIDENCIAL

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

Tabela 2. Regimes de tratamento para LLA de células B Ph- recidivada ou refratária descrito no NCCN.

Preferência	Outros regimes recomendados
• Blinatumomabe • Inotuzumabe ozogamicina • Tisagenlecleucel – pacientes com idade <26 anos e com doença refratária ou ≥2 recidivas • Brexucabtagene autoleucel	• Inotuzumabe ozogamicina + mini-hiper-CVD (ciclofosfamida, dexametasona, vincristina, alternando com metotrexato, citarabina) ± blinatumomabe • Hiper-CVAD aumentado: ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina insentificada, doxorrubicina e dexametasona intensificada e PEG, alternando com alta dose de metotrexato e citarabina • Ciclofosfamida em monoterapia ou combinação (exemplo: clofarabina, ciclofosfamida e etoposídeo) • Regime MOPAD (metotrexato, vinicistina PEG, dexametasona; com rituximabe para doença CD20 positiva) • Regimes baseados em fludarabina ○ FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, fator estimulador de colônias de granulócitos ± idarubicina) ○ FLAM (fludarabina, citarabina e mitoxantrona) • Regimes contendo citarabina • Regimes contendo combinação de agentes alquilantes

Fonte: NCCN, 2023. (8) LLA: leucemia linfoblástica aguda; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; PEG: polietilenoglicol; Ph-: cromossomo Philadelphia negativo.

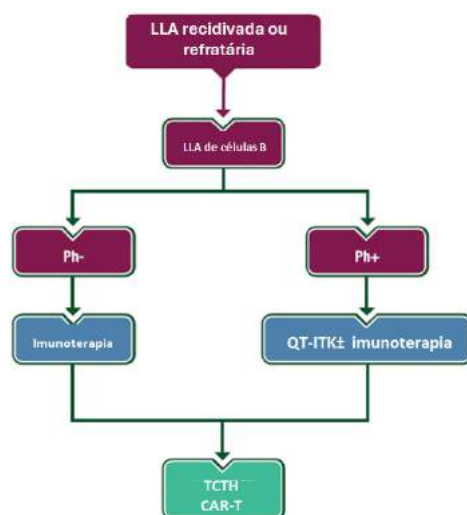
CONFIDENCIAL

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

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Segundo *guideline* publicado em 2024 pela ESMO, o paciente diagnosticado com LLA de células B, Ph- e recidivado ou refratário possui indicação para imunoterapia, incluindo o blinatumomabe (Figura 2). (9)

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



Fonte: Hoelzer, 2024. (9) 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).

2.8 Necessidades médicas não atendidas

A LLA de células B é uma doença rara e desafiadora, especialmente em adultos, onde o prognóstico é significativamente pior do que em crianças. (1,19,20) Além disso, a LLA de células B afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes e tem um impacto econômico significativo. (33–35) Pacientes com LLA de células B recidivada ou refratária têm um

prognóstico particularmente desfavorável, destacando a necessidade urgente de tratamentos mais eficazes e abordagens terapêuticas inovadoras. (5,37)

No SUS, pacientes adultos com LLA de células B enfrentam uma lacuna significativa no tratamento, uma vez que não há diretrizes estabelecidas para essa condição. Embora a quimioterapia de resgate possa alcançar remissão completa em alguns pacientes, sua eficácia é limitada e apresenta alta toxicidade. A DRM é um indicador prognóstico crítico que pode influenciar a decisão de tratamento e a avaliação da resposta terapêutica, assim como impactar nos desfechos do transplante de medula óssea e subseqüentes recidivas.

A incorporação de Blincyto® (blinatumomabe) no SUS pode abordar essa necessidade médica não atendida, oferecendo uma terapia inovadora que tem demonstrado melhorar as taxas de remissão e a sobrevida dos pacientes. Ademais, tal terapia já é atualmente recomendada por *guidelines* internacionais para essa população. A inclusão de Blincyto® no tratamento de pacientes com LLA de células B recidivada ou refratária poderia proporcionar uma abordagem mais eficaz e personalizada, aumentando as chances de cura e melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

Ainda enfatizando as discrepâncias entre as populações com LLA de células B, vale destacar 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. (38) Devido a mudança do curso 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. (39) Resumidamente, a complexidade no tratamento da LLA de células B dentro da especificidade de cada população deve ser considerada e abordada em protocolos para cada subpopulação. Blincyto deve ser considerado como opção de tratamento neste contexto múltiplo para que nenhuma população tenha falta de assistência.

CONFIDENCIAL

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

3. Descrição da tecnologia proposta

Blinicyto® (blinatumomabe) é uma molécula bispecífica ativadora de células T (BiTE®), com registro inicial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2017 (Tabela 3). (40,41)

Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária

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

Fonte: ANVISA, 2024. (40) ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O medicamento possui as seguintes indicações:

- **Pacientes com LLA de linhagem B recidivada ou refratária;** (41)
- Pacientes adultos com LLA de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa. (41)

No cenário internacional, o Blinicyto® (blinatumomabe) possui registro na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2015 e no *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2014, e possui indicação de bula similar à do Brasil. (42,43)

3.1 Posologia e modo de administração

Para o tratamento da LLA de linhagem B recidivada ou refratária, recomenda-se internação no mínimo nos primeiros nove dias do primeiro ciclo e nos primeiros dois dias do segundo ciclo. Nos demais dias do ciclo o paciente pode receber a infusão de forma ambulatorial como parte do programa de suporte ao paciente de Blinicyto® (blinatumomabe). Dentro do tratamento ambulatorial é oferecido, além da 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. Destaca-se que 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. (41)

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 podem receber dois ciclos de tratamento de indução seguidos por três ciclos adicionais de tratamento de consolidação com Blincyto® (blinatumomabe). Terapia de manutenção de até quatro ciclos adicionais pode ser utilizada seguindo o tratamento de consolidação. Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa e para pacientes com menos de 45 kg, a dose é calculada utilizando a área de superfície corporal. As doses por ciclo estão listadas na Tabela 4. (41)

Tabela 4. Dose recomendada.

Ciclo	Peso do paciente (≥45 kg) Dose fixa	Peso do paciente (<45 kg) Dose de acordo com a ASC
<u>Ciclo um (indução)</u>		
Dias um a sete	9 µg/dia	5 µg/m ² /dia (não ultrapassar 9 µg/dia)
Dias oito a 28	28 µg/dia	15 µg/m ² /dia (não ultrapassar 28 µg/dia)
Dias 29 a 42	Intervalo de 14 dias (sem tratamento)	Intervalo de 14 dias (sem tratamento)
<u>Ciclo dois (indução)</u>		
Dias um a 28	28 µg/dia	15 µg/m ² /dia (não ultrapassar 28 µg/dia)
Dias 29 a 42	Intervalo de 14 dias (sem tratamento)	Intervalo de 14 dias (sem tratamento)
<u>Ciclo três a cinco (consolidação)</u>		
Dias um a 28	28 µg/dia	15 µg/m ² /dia (não ultrapassar 28 µg/dia)

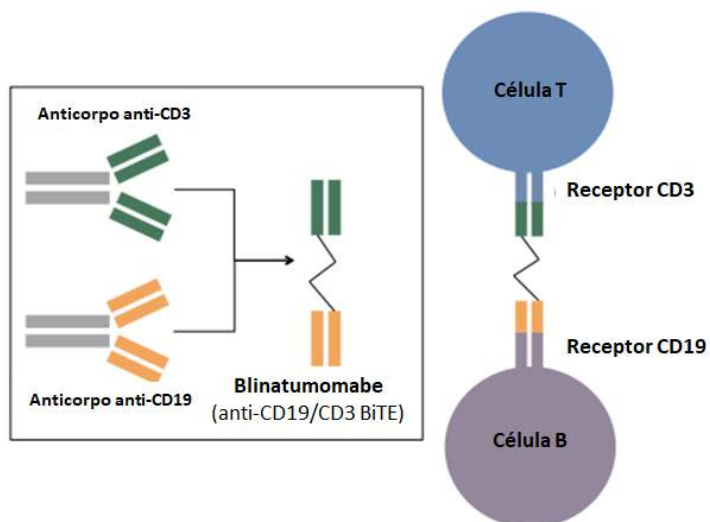
Dias 29 a 42	Intervalo de 14 dias (sem tratamento)	Intervalo de 14 dias (sem tratamento)
Ciclo seis a nove (manutenção)		
Dias um a 28	28 µg/dia	15 µg/m ² /dia (não ultrapassar 28 µg/dia)
Dias 29 a 84	Intervalo de 56 dias (sem tratamento)	Intervalo de 56 dias (sem tratamento)

Fonte: Amgen, 2023. (41) ASC: área de superfície corporal; LLA: leucemia linfoblástica aguda.

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. (41)

Figura 3. Construção e mecanismo de ação básico do blinatumomabe.



Fonte: Sigmund, 2020. (44) BiTE: molécula bispecífica de células T, do inglês *bispecific T-cell engager*. O 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 biespecífica CD19xCD3 no tratamento de leucemia linfoblástica aguda” (pedido nº PI 0921482-8). (45)

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

Blincyto® (blinatumomabe) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências de ATS da Austrália (2016), do Canadá (2017), da Escócia (2016) e do Reino Unido (2017) (Tabela 5). (46–49)

CONFIDENCIAL

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

Tabela 5. Avaliações de agências de ATS.

País	Ano	Status	População
Austrália (46)	2016	Incorporado	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária
Canadá (47)	2017	Incorporado	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária, em qualquer linha de tratamento de resgate.
Escócia (48)	2016	Incorporado	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária
Reino Unido (49)	2017	Incorporado	Pacientes adultos com LLA de células B Ph- e com doença recidivada ou refratária, apenas se a companhia fornecer o desconto acordado

Fonte: elaboração própria. ATS: avaliação de tecnologia em saúde; Ph-: cromossomo philadelphia negativo.

3.5 Posicionamento no mercado atual

O NCCN (2023) e a ESMO (2024) recomendam o uso de Blincyto® (blinatumomabe) para pacientes diagnosticados com LLA de células B cromossomo Ph- e com doença recidivada ou refratária. (8,9)

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. (38)

4. Descrição das tecnologias alternativas

Não há PCDT ou DDTs específicos para o tratamento de LLA de células BPh- em pacientes adultos.

CONFIDENCIAL

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

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária.
I - Intervenção	Blinicyto® (blinatumomabe).
C - Comparação	Sem restrição de comparador.
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou QVRS.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. LLA: leucemia linfoblástica aguda; Ph-: cromossomo Philadelphia negativo; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Pergunta: Blinicyto® (blinatumomabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B Ph- e com doença recidivada ou refratária?

5.1.1 Intervenção

Blinicyto® (blinatumomabe).

5.1.2 População

Pacientes adultos com LLA de células B recidivada ou refratária e Ph-.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

CONFIDENCIAL

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

Não há PCDT ou DDTs específicos para o tratamento de LLA de células B 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 randomizados (ECRs) que avaliaram Blincyto® (blinatumomabe) no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com doença recidivada ou refratária. 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 7). 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 8.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 7. 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 8. 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 "Blinicyto" 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 ECRs;
- Incluindo pacientes adultos com LLA de células B recidivada ou refratária e Ph- 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 e de fase II, 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 na Tabela 11 e na

CONFIDENCIAL

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

Tabela 12. 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 (50), 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 9).

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 9. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (51)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (52)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	<i>Newcastle-Ottawa para coorte</i> (53) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (54)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (55)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (56)

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 (50), 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.

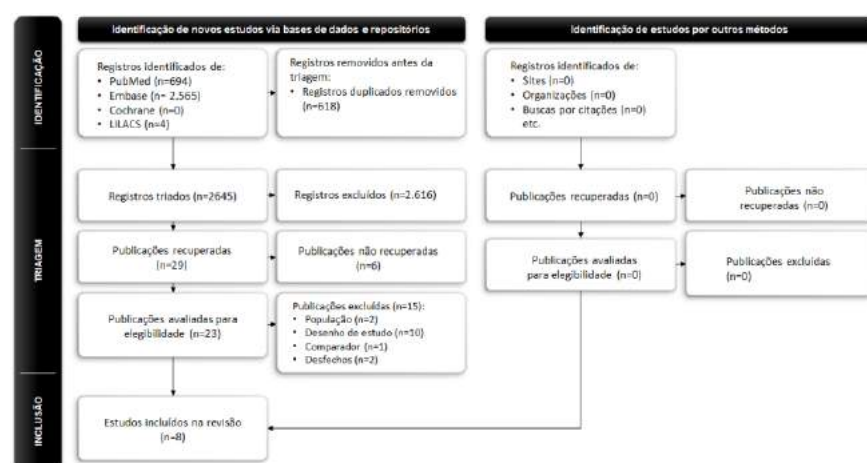
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 3.263 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 23 citações para leitura na íntegra. Dessas, oito citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4; Tabela 10).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto.

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 10. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Kantarjian <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2017	(10)
2. Stein <i>et al.</i>	<i>Blood Advances</i>	2018	(57)
3. Topp <i>et al.</i>	<i>Blood</i>	2018	(58)
4. Dombret <i>et al.</i>	<i>Leukemia and Lymphoma</i>	2019	(59)
5. Jabbour <i>et al.</i>	<i>Cancer</i>	2019	(60)
6. Rambaldi <i>et al.</i>	<i>Blood Advances</i>	2020	(61)
7. Kantarjian <i>et al.</i>	<i>Cancers</i>	2021	(62)
8. Jabbour <i>et al.</i>	<i>American Journal of Hematology</i>	2021	(63)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos oito artigos que reportaram os resultados do ECR TOWER e suas análises adicionais. O TOWER é um estudo de fase III, aberto e multicêntrico. A análise primária avaliou a eficácia e segurança do blinatumomabe *versus* quimioterapia padrão em pacientes com LLA de linhagem B, recidivada ou refratária e Ph-. Além da análise primária desse estudo, também foram incluídos sete artigos que reportaram análises adicionais. Os objetivos desses estudos foram: avaliar dados exploratórios de segurança de ambos os grupos de tratamento, avaliar o impacto de blinatumomabe na QVRS, avaliar a sobrevida de pacientes que foram encaminhados ao TCTH em comparação aos que não foram encaminhados, avaliar os desfechos em pacientes que receberam terapia de consolidação e manutenção de blinatumomabe, avaliar se blinatumomabe está associado a mielossupressão, avaliar o impacto das alterações Ph-like nos desfechos analisados e avaliar resultados ao se estratificar a população quanto à linha de tratamento (primeira ou segunda/terapia de resgate subsequente).

A Tabela 11 e a

CONFIDENCIAL

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

Tabela 12 resumem as principais características e resultados desse estudo e das suas análises.

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

Tabela 11. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data		Kantarjian, 2017 (10)	Stein, 2018 (57)	Topp, 2018 (58)	Dombret, 2019 (59)
Locais de condução do estudo		Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, Coreia do Sul, Estados Unidos, Espanha, França, Grécia, Irlanda, Israel, Itália, México, Polônia, Reino Unido, Rússia, Taiwan, República Tcheca e Turquia	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)
Fonte de financiamento do estudo	de	Amgen	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)
Desenho		ECR fase III, aberto, multicêntrico	Análise exploratória de segurança do estudo TOWER (10)	Análise de QVRS do estudo TOWER (10)	Análise por subgrupo de terapia de resgate do estudo TOWER (10)
População		Pacientes adultos (≥18 anos) com LLA de linhagem B recidivada ou refratária, Ph-	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)
Intervenção e Comparadores		Blinatumomabe (n= 271) Quimioterapia padrão (n= 134)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)
Desfechos principais					
SG	Mediana, meses (IC 95%)		-	-	Mediana, meses (IC 95%)
	- Blinatumomabe: 7,7 (5,6 a 9,6) - Quimioterapia: 4,0 (2,9 a 5,3) - HR (IC 95%): 0,71 (0,55 a 0,93); p-valor=0,01 Estimativa em seis meses, %				- Primeiro resgate – Blinatumomabe: 11,1 (8,2 a não estimável); Quimioterapia: 5,5 (3,7 a 9,0) - HR (IC 95%): 0,59 (0,38 a 0,91); p-valor=0,016

Autor, data	Kantarjian, 2017 (10)	Stein, 2018 (57)	Topp, 2018 (58)	Dombret, 2019 (59)
	- Blinatumomabe: 54 - Quimioterapia: 39			Segundo/ terapia de resgate subsequente – Blinatumomabe: 5,1 (3,2 a 7,1); Quimioterapia: 3,0 (2,1 a 4,0) - HR (IC 95%): 0,72 (0,52 a 1,01); p-valor=0,055
Remissão completa com recuperação hematológica	Remissão completa com recuperação hematológica completa, % (IC 95%) - Blinatumomabe: 33,6 (28,0 a 39,5) - Quimioterapia: 15,7 (10,0 a 23,0) - Diferença percentual entre os tratamentos (IC 95%): 17,9 (9,6 a 26,2); p-valor <0,001 Remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta, % (IC 95%) - Blinatumomabe: 43,9 (37,9 a 50,0) - Quimioterapia: 24,6 (17,6 a 32,8) - Diferença percentual entre os tratamentos (IC 95%): 19,3 (9,9 a 28,7); p-valor <0,001	-	-	Remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta, % (IC 95%) Primeiro resgate – Blinatumomabe: 51,0 (41,0 a 60,9); Quimioterapia: 36,5 (24,7 a 49,6); p-valor=0,069 Segundo/ terapia de resgate subsequente – Blinatumomabe: 39,5 (32,1 a 47,4); Quimioterapia: 14,1 (7,0 a 24,4); p-valor<0,001
SLE	Estimativas em seis meses, % - Blinatumomabe: 31 - Quimioterapia: 12 - HR (IC 95%): 0,55 (0,43 a 0,71); p-valor<0,001	-	-	Estimativas em seis meses, % Primeiro resgate – Blinatumomabe: 40,8 (31,0 a 50,3); Quimioterapia: 25,9% (15,3 a 37,8); HR (IC 95%): 0,70 (0,47 a 1,03); p-valor=0,11

CONFIDENCIAL

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

Autor, data	Kantarjian, 2017 (10)	Stein, 2018 (57)	Topp, 2018 (58)	Dombret, 2019 (59)
				Segundo/ terapia de resgate subsequente – Blinatumomabe: 24,0 (17,4 a 31,3); Quimioterapia: 1,6 (0,1 a 7,5); HR (IC 95%): 0,49 (0,29 a 0,57); p-valor <0,001
DRM	Proporções de pacientes com DRM negativa, % - Blinatumomabe: 76 - Quimioterapia: 48 - Diferença percentual entre os tratamentos (IC 95%): 28 (9 a 47)	-	-	Resposta completa de DRM em pacientes com remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta, % - Primeiro resgate – Blinatumomabe: 49,1; Quimioterapia: 39,1; p-valor=0,53 - Segundo/ terapia de resgate subsequente – Blinatumomabe: 48,5; Quimioterapia: 10,0; p-valor=0,008
Duração da remissão	Mediana de duração da remissão entre os pacientes que alcançaram remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta, meses (IC 95%) - Blinatumomabe: 7,3 (5,8 a 9,9) - Quimioterapia: 4,6 (1,8 a 19,0)	-	-	-
Taxa de TCTH	- Blinatumomabe: 24% - Quimioterapia: 24%	-	-	-
QVRS	-	-	Variações do EORTC QLQ-C30 a partir do <i>baseline</i> até o ciclo um (em pontos):	-

CONFIDENCIAL

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

Autor, data	Kantarjian, 2017 (10)	Stein, 2018 (57)	Topp, 2018 (58)	Dombret, 2019 (59)
			- Blinatumomabe: variações mínimas para o estado de saúde global, escalas funcionais e de sintomas - Quimioterapia: piora em todos os escores Tempo até deterioração clinicamente importante na QVRS ou óbito, meses (IC 95%): - Estado de saúde global– Blinatumomabe: 1,7 (1,1 a 3,6); Quimioterapia: 1,0 (0,5 a 1,5) - HR (IC 95%): 0,66 (0,48 a 0,92); p-valor=0,009	
Segurança	Qualquer EA, n (%) - Blinatumomabe: 263 (98,5) - Quimioterapia: 108 (99,1) EAs graves , n (%) - Blinatumomabe: 165 (61,8) - Quimioterapia: 49 (45,0) EAs fatais , n (%) - Blinatumomabe: 51 (19,1) - Quimioterapia: 19 (17,4)	EAs emergentes do tratamento ≥ grau 3, n (%) Qualquer EA – Blinatumomabe: 231 (87); Quimioterapia: 100 (92) Taxa de EAs ajustada pela exposição ao tratamento, eventos por paciente-ano EAs de qualquer grau – Blinatumomabe: 46,16; Quimioterapia: 137,64; p-valor<0,001	-	EAs emergentes do tratamento, n (%) Qualquer EA Primeiro resgate – Blinatumomabe: 101 (98,1); Quimioterapia: 53 (100,0) Segundo/ terapia de resgate subsequente – Blinatumomabe: 162 (98,8); Quimioterapia: 55 (98,2) EAs graves Primeiro resgate – Blinatumomabe: 59 (57,3); Quimioterapia: 22 (41,5)

CONFIDENCIAL

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

Autor, data	Kantarjian, 2017 (10)	Stein, 2018 (57)	Topp, 2018 (58)	Dombret, 2019 (59)
		- EAs grau ≥ 3 – Blinatumomabe: 10,73; Quimioterapia: 45,27; p-valor<0,001 - EAs fatais – Blinatumomabe: 0,57; Quimioterapia: 1,28; p-valor=0,005		- Segundo/ terapia de resgate subsequente – Blinatumomabe: 106 (64,6); Quimioterapia: 27 (48,2) EAs fatais - Primeiro resgate – Blinatumomabe: 10 (9,7); Quimioterapia: 8 (15,1) - Segundo/ terapia de resgate subsequente – Blinatumomabe: 41 (25,0); Quimioterapia: 11 (19,6)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; LLA: leucemia linfoblástica aguda; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de evento; DRM: doença residual mínima; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; Ph: cromossomo Philadelphia.

CONFIDENCIAL
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

Tabela 12. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Jabbour <i>et al.</i> , 2019 (60)	Rambaldi <i>et al.</i> , 2019 (61)	Kantarjian <i>et al.</i> , 2021 (62)	Jabbour <i>et al.</i> , 2021 (63)
Locais de condução do estudo	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)
Fonte de financiamento do estudo	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Amgen e Astellas Pharma	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)
Desenho	Análise de sobrevida de TCTH do estudo TOWER (10)	Análise do uso de blinatumomabe como consolidação/manutenção do estudo TOWER (10)	Análise de mielossupressão do estudo TOWER (10)	Análise no subgrupo com Ph-like do estudo TOWER (10)
População	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Pacientes do grupo blinatumomabe que receberam consolidação (n= 86) e manutenção (n= 36)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)
Intervenção e Comparadores	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)	Idem à Kantarjian <i>et al.</i> , 2017 (10)
Desfechos principais				
SG	Mediana, meses (IC 95%) • Com TCTH – Blinatumomabe: não avaliável; Quimioterapia: 20,2 (9,1 a 31,3) • Sem TCTH – Blinatumomabe: 10,1 (8,5 a 11,8); Quimioterapia: 5,9 (4,8 a 7,0) • Sem terapia de resgate prévia com ou sem TCTH – OR (IC 95%): 0,82 (0,24 a 2,75); p-valor=0,74	Mediana, meses (IC 95%) • Consolidação – Com consolidação: 16,6 (13,6 a 19,6); Sem consolidação: 13,0 (não estimável) • Com consolidação versus sem consolidação – OR (IC 95%): 0,71 (0,38 a 1,32) • Manutenção – Com manutenção: não alcançada; Sem manutenção: 15,5 (não estimável)	-	Mediana, meses (IC 95%) – pacientes com Ph-like • Blinatumomabe: 7,9 (1,6 a não avaliável) • Quimioterapia: 4,0 (1,9 a não avaliável)

Autor, data	Jabbour <i>et al.</i> , 2019 (60)	Rambaldi <i>et al.</i> , 2019 (61)	Kantarjian <i>et al.</i> , 2021 (62)	Jabbour <i>et al.</i> , 2021 (63)
	Com terapia de resgate prévia com ou sem TCTH – OR (IC 95%): 1,00 (0,47 a 2,12); p-valor=0,99	Com manutenção <i>versus</i> sem manutenção – OR (IC 95%): 0,37 (0,16 a 0,88)		
Remissão completa com recuperação hematológica (completa, parcial ou incompleta)	-	-	-	- Remissão completa - com Ph-like: 33%; sem Ph-like:6%, respectivamente - Remissão completa com recuperação hematológica parcial - com Ph-like: 11%; sem Ph-like: 10%.
SLE	-	=	-	-
Mielossupressão			<u>Variação a partir do <i>baseline</i> de leucócitos até fim do tratamento</u> - Blinatumomabe: aumento de 1,3 vezes - Quimioterapia: redução <u>Variação a partir do <i>baseline</i> de neutrófilos absolutos até fim do tratamento</u> - Blinatumomabe: aumento de 1,7 vezes - Quimioterapia: manteve o nível do <i>baseline</i>	

CONFIDENCIAL

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

Autor, data	Jabbour <i>et al.</i> , 2019 (60)	Rambaldi <i>et al.</i> , 2019 (61)	Kantarjian <i>et al.</i> , 2021 (62)	Jabbour <i>et al.</i> , 2021 (63)
			<u>Varição a partir do baseline de plaquetas até fim do tratamento</u> • Blinatumomabe: aumento de 2,4 vezes • Quimioterapia: aumento de 1,2 vezes	
Segurança	EAs emergentes do tratamento graves, n (%) Com TCTH • Blinatumomabe: 23 (35,4) • Quimioterapia: 8 (25,0) Sem TCTH • Blinatumomabe: 142 (68,8) • Quimioterapia: 43 (42,2) EAs emergentes do tratamento relacionado ao tratamento (critério do investigador) graves, n (%) Com TCTH • Blinatumomabe: 13 (20,0) • Quimioterapia: 8 (25,0) Sem TCTH • Blinatumomabe: 61 (29,6) • Quimioterapia: 27 (26,5)	• Uma incidência menor de EAs foi observada durante o período de manutenção (72,2%) comparado ao período de consolidação (86,1%) e indução (97,2%)	-	• O perfil de segurança foi similar entre os dois subgrupos avaliados para blinatumomabe

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; LLA: leucemia linfoblástica aguda; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas; SLE: sobrevida livre de evento; DRM: doença residual mínima; Ph: cromossomo Philadelphia.

CONFIDENCIAL

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

ECR TOWER

Kantarjian 2017 – análise primária

Kantarjian *et al.*, 2017 (10) conduziram um ECR de fase III, aberto, com o objetivo de comparar o blinatumomabe a quimioterapia padrão no tratamento de pacientes com LLA de células B recidivada ou refratária.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) com LLA de células B e Ph- em um dos seguintes estágios: doença refratária à terapia de indução ou resgate com combinação de quimioterapia intensiva, primeira recidiva com primeira remissão tendo durado menos de 12 meses, segunda recidiva ou recidivas posteriores, ou recidiva em qualquer período após TCTH. Além disso, pacientes com $>5\%$ de blastos na medula óssea e *performance status ECOG* ≤ 2 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) também foram incluídos. Foram excluídos pacientes com outras neoplasias ativas, com condição clinicamente relevante do sistema nervoso central, doença extramedular isolada, doença autoimune, doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda de grau ≥ 2 ou crônica ativa, pacientes submetidos ao TCTH alogênico há menos de 12 semanas antes da randomização, submetidos ao TCTH autólogo há menos de seis semanas antes da randomização, entre outros.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 2:1 para receber blinatumomabe ou quimioterapia padrão. A randomização foi estratificada pela idade (<35 e ≥ 35 anos), TCTH alogênico prévio (sim e não) e uso de terapia de resgate prévio (sim e não). Em cada grupo, os pacientes receberam até dois ciclos de terapia de indução, e aqueles com remissão morfológica ($\leq 5\%$ de blastos na medula óssea) receberam até três ciclos de consolidação. Aqueles que continuaram em remissão morfológica receberam até 12 meses de terapia de manutenção.

Blinatumomabe foi administrado por quatro semanas ($9 \mu\text{g}/\text{dia}$ por dia durante a semana um do ciclo um de indução e $28 \mu\text{g}/\text{dia}$ a partir da semana dois, por infusão contínua) seguido de intervalo sem tratamento por duas semanas, formando ciclos de seis semanas durante indução e consolidação. A fase de manutenção, também foi administrada por meio de infusão contínua de blinatumomabe por quatro semanas a cada 12 semanas. A quimioterapia foi definida pelo investigador entre as opções fludarabina, citarabina (também chamada de citosina-arabinosídeo) em alta dose, fator estimulador de colônias de granulócitos com ou sem antraciclina; regime baseado em citarabina em alta dose; regime baseado em alta dose de metotrexato; ou regime baseado em clofarabina (protocolos terapêuticos descritos em detalhe

no protocolo). Destaca-se que os pacientes poderiam ser encaminhados ao TCTH a critério do investigador após a realização de pelo menos o primeiro ciclo.

O desfecho primário foi SG. Já os desfechos secundários foram: remissão completa com recuperação hematológica completa em 12 semanas após início do tratamento, alcançar remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta em 12 semanas após início do tratamento, SLE (definida como o tempo entre a randomização e recidiva após ter alcançado remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta ou óbito), DRM (<0,0001), duração da remissão completa, taxa de realização de TCTH e taxa de ocorrência de EAs.

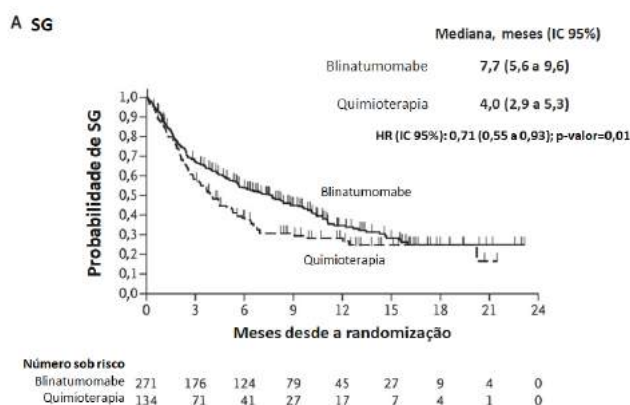
Foram incluídos 271 pacientes no grupo blinatumomabe e 134 no grupo quimioterapia. Os grupos apresentaram características clínicas e demográficas similares no *baseline*. Destaca-se que após 75% do número de óbitos planejado para a análise final ter ocorrido, recomendou-se que o estudo fosse interrompido de forma precoce devido ao benefício de blinatumomabe.

A SG foi significativamente maior com o uso de blinatumomabe em comparação com a quimioterapia. As medianas de SG foram de 7,7 meses (intervalo de confiança [IC] 95%: 5,6 a 9,6) e 4,0 meses (IC 95%: 2,9 a 5,3) nos grupos blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente. O risco de morte foi 29% menor com o uso de blinatumomabe em comparação com a quimioterapia padrão (*hazard ratio* [HR]: 0,71 [IC 95%: 0,55 a 0,93]; p-valor=0,01) (Figura 5). A estimativa de SG em seis meses foi de 54% no grupo blinatumomabe e de 39% no grupo quimioterapia.

CONFIDENCIAL

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

Figura 5. Probabilidade de SG.



Fonte: Kantarjian, 2017. (10) SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Após 12 semanas de início do tratamento, as taxas de remissão foram significativamente maiores no grupo do blinatumomabe comparado com os pacientes que receberam quimioterapia, com 34% e 16% dos pacientes alcançando remissão completa, respectivamente ($p\text{-valor} < 0,001$). Também foi observada superioridade estatística com o uso do blinatumomabe frente ao uso da quimioterapia na remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta. Os demais desfechos de remissão estão descritos na Tabela 13. Ainda, entre esses pacientes que apresentaram resposta completa, as proporções de pacientes com DRM negativa foram de 76% e 48% nos grupos blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente, com uma diferença percentual de 28% (IC 95%: 9 a 47), favorecendo numericamente a intervenção de interesse em termos de profundidade de resposta.

A mediana de duração da remissão entre os pacientes que alcançaram remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta foi de 7,3 meses (IC 95%: 5,8 a 9,9) no grupo blinatumomabe e de 4,6 meses (IC 95%: 1,8 a 19,0) no grupo quimioterapia.

CONFIDENCIAL

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

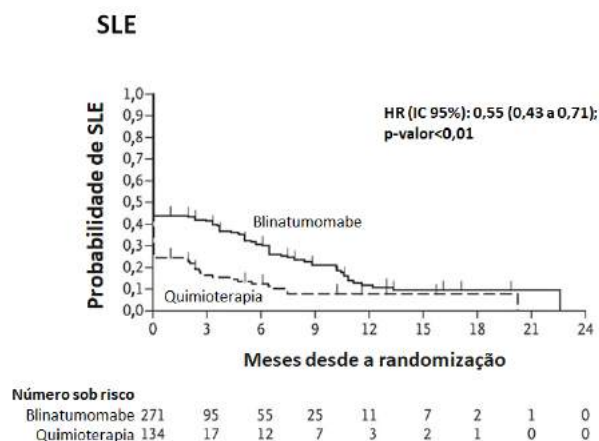
Tabela 13. Melhor resposta hematológica em até 12 semanas após início do tratamento.¹

Respostas	Blinatumomabe (n=271)		Quimioterapia (n=134)		Diferença entre os tratamentos (IC 95%)	p- valor ²
	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)	Pontos percentuais	
Remissão completa com recuperação hematológica completa	91	33,6 (28,0 a 39,5)	21	15,7 (10,0 a 23,0)	17,9 (9,6 a 26,2)	<0,001
Remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta	119	43,9 (37,9 a 50,0)	33	24,6 (17,6 a 32,8)	19,3 (9,9 a 28,7)	<0,001
Remissão completa com recuperação hematológica parcial	24	8,9 (5,8 a 12,9)	6	4,5 (1,7 a 9,5)	-	-
Remissão completa com recuperação hematológica incompleta	4	1,5 (0,4 a 3,7)	6	4,5 (1,7 a 9,5)	-	-

Fonte: Kantarjian, 2017. (10) IC: intervalo de confiança; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas. ¹Os dados estão reportados para todos os pacientes submetidos à randomização. A remissão completa foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea e nenhuma evidência de doença e foi ainda caracterizada de acordo com a extensão da recuperação das contagens de sangue periférico da seguinte forma: remissão completa com recuperação total (contagem de plaquetas $> 100.000/\mu\text{L}$ e contagem absoluta de neutrófilos $>1.000/\mu\text{L}$), remissão completa com recuperação parcial (contagem de plaquetas $>50.000/\mu\text{L}$ e contagem absoluta de neutrófilos $>500/\mu\text{L}$), ou remissão completa com recuperação incompleta (contagem de plaquetas $>100.000/\mu\text{L}$ ou contagem absoluta de neutrófilos $>1000/\mu\text{L}$). ²As taxas foram comparadas com o uso do teste Cochran-Mantel-Haenszel, com ajuste para os seguintes fatores de estratificação: idade (<35 versus ≥ 35 anos), terapia de resgate anterior (sim ou não) e TCTH prévio (sim ou não).

A taxa de SLE em seis meses foram de 31% e 12% nos grupos blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente. O HR para recidiva após alcançar remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta foi de 0,55 (IC 95%: 0,43 a 0,71; p-valor<0,001), favorecendo significativamente blinatumomabe frente ao comparador (Figura 6).

Figura 6. Probabilidade de SLE.



Fonte: Kantarjian, 2017. (10) SLE: sobrevida livre de evento; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*

Em termos de segurança (Tabela 14), 99% dos pacientes de cada grupo apresentaram EAs. As proporções de EAs graves foram de 62% e 45% nos grupos blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente. As taxas de EAs graves foram de 349,4 por 100 paciente-ano no grupo blinatumomabe e de 641,9 por 100 paciente-ano no grupo no grupo quimioterapia.

As proporções de EAs fatais foram de 19,1% no grupo blinatumomabe e de 17,4% no grupo quimioterapia. As proporções de EAs fatais consideradas relacionadas aos tratamentos pelos investigadores foram de 3% no grupo blinatumomabe (n= 8) e de 7% no grupo quimioterapia (n= 8). Os EAs fatais que ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes no grupo blinatumomabe *versus* quimioterapia, respectivamente, foram: sepse (3% [n= 8] *versus* 4% [n= 4]), choque séptico (2% [n=6] *versus* [n=0]), insuficiência de múltiplos órgãos (1% [n= 3] *versus* [n=0]), insuficiência respiratória (<1% [n= 1] *versus* 2% [n= 2]) e bacteremia ([n= 0] *versus* 2% [n= 2]).

Tabela 14. Resumo dos EAs.¹

n (%)	Blinatumomabe (n=267)	Quimioterapia (n=109)
Qualquer EA	263 (98,5)	108 (99,1)
EAs que levaram à descontinuação	33 (12,4)	9 (8,3)

CONFIDENCIAL

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

EAs graves	165 (61,8)	49 (45,0)
EAs fatais	51 (19,1)	19 (17,4)
Qualquer EA de grau ≥ 3	231 (86,5)	100 (91,7)
EAs de interesse de grau ≥ 3 relatados em pelo menos 3% dos pacientes em qualquer grupo		
Neutropenia	101 (37,8)	63 (57,8)
Infecção	91 (34,1)	57 (52,3)
Aumento de enzima hepática	34 (12,7)	16 (14,7)
Evento neurológico	25 (9,4)	9 (8,3)
Síndrome de liberação de citocinas	13 (4,9)	0
Reação à infusão	9 (3,4)	1 (0,9)
Linfopenia	4 (1,5)	4 (3,7)
Qualquer redução na contagem de plaquetas	17 (6,4)	13 (11,9)
Qualquer redução na contagem de leucócitos	14 (5,2)	6 (5,5)

Fonte: Kantarjian, 2017. (10) EA: evento adverso. ¹Os dados estão reportados para todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento experimental.

HEALTH

Stein 2018 – análise exploratória de segurança

Stein *et al.*, 2018 (57) publicaram uma análise exploratória de segurança do ECR TOWER (10) com o objetivo de caracterizar melhor a segurança do blinatumomabe frente a quimioterapia.

Na data de corte da análise em janeiro de 2016, os pacientes no braço do blinatumomabe receberam uma mediana de dois ciclos (amplitude: 1 a 9) de tratamento e os pacientes no braço quimioterapia receberam uma mediana de um ciclo (amplitude: 1 a 4). A mediana de duração do tratamento foi de 54,1 dias (amplitude: 0 a 258).

Em relação a incidência de EAs de interesse emergentes do tratamento, as taxas de síndrome de liberação de citocinas (16% *versus* 0%), eventos neurológicos (61% *versus* 50%) e síndrome de lise tumoral (4% *versus* 1%) foram maiores nos pacientes que receberam blinatumomabe frente aos pacientes tratados com quimioterapia, mas as frequências de citopenias (60% *versus* 72%) e distúrbios gastrointestinais, incluindo diarreia, náusea e vômito foram menores para

blinatumomabe que para o comparador (56% *versus* 80%) . A incidência de EAs de grau ≥ 3 de interesse clínico foi similar entre os grupos (blinatumomabe: 87%; quimioterapia: 92%; Tabela 15). Ainda, o grupo blinatumomabe apresentou menores frequências de neutropenia (blinatumomabe: 18%; quimioterapia: 27%) e infecções (blinatumomabe: 34%; quimioterapia: 52%) de grau ≥ 3 que o grupo quimioterapia.

Destaca-se que apesar da maior proporção de EAs neurológicas de qualquer grau ter sido maior no grupo blinatumomabe que no grupo comparador, a proporção desse tipo de EA de grau ≥ 3 foi similar entre os grupos, e considerando a diferença entre o tempo de tratamento das terapias, a taxa de EA ajustada pela exposição ao tratamento foi menor para blinatumomabe (descrito abaixo).

Tabela 15. Incidência de EAs emergentes do tratamento de grau ≥ 3 .

n (%)	Blinatumomabe (n=267)	Quimioterapia (n=109)
Qualquer EA	231 (87)	100 (92)
Síndrome de liberação de citocinas	13 (5)	0
Síndrome de liberação de citocinas	9 (3)	0
Linfoistiotose hemofagocítica	4 (1)	0
Tempestade de citocinas	0	0
Síndrome de lise tumoral	8 (3)	1 (1)
Pancreatite aguda	1 (<1)	1 (1)
Eventos neurológicos	25 (9)	9 (8)
Cefaleia	1 (<1)	3 (3)
Insônia	1 (<1)	0
Tremor	1 (<1)	0
Tontura	1 (<1)	0
Sonolência	3 (1)	0
Convulsão	2 (1)	3 (3)
Distúrbios gastrointestinais	19 (7)	15 (14)

CONFIDENCIAL

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

Diarreia	3 (1)	1 (1)
Náusea	0	3 (3)
Constipação	0	0
Vômito	0	1 (1)
Estomatite	4 (1)	2 (2)
Dor abdominal	4 (1)	3 (3)
Dispepsia	0	0
Infecções	91 (34)	57 (52)
Citopenias	141 (53)	74 (68)
Neutropenia febril	57 (21)	38 (35)
Neutropenia	47 (18)	29 (27)
Trombocitopenia	39 (15)	30 (28)
Redução de plaquetas	11 (4)	13 (12)
Redução de leucócitos	12 (4)	6 (6)
Redução de neutrófilos	10 (4)	11 (10)
Leucopenia	8 (3)	5 (5)
Redução de linfócitos	3 (1)	4 (4)
Linfopenia	1 (<1)	0
Aumento de enzima hepática	34 (13)	16 (15)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	2 (1)	0
Redução de imunoglobulinas	7 (3)	0
Outros EAs de interesse		
Pirexia	19 (7)	5 (5)
Anemia	53 (20)	38 (35)

Fonte: Stein, 2018. (57) EA: evento adverso. Os dados são referentes aos pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento experimental.

CONFIDENCIAL

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

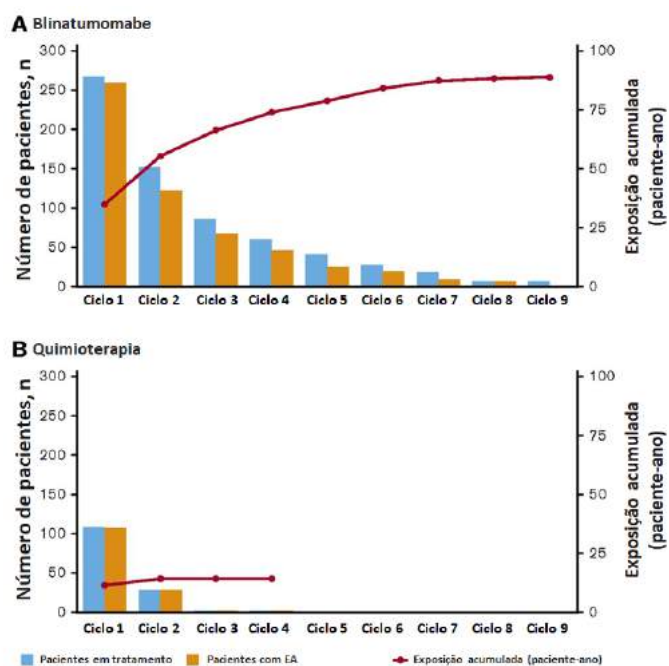
A interrupção do tratamento devido a EAs emergentes do tratamento ocorreu em 32% (n=86) dos pacientes no braço blinatumomabe e em 6% (n=6) no braço quimioterapia e a descontinuação devido à EAs foi reportada em 12% (n= 33) e 8% (n= 9), respectivamente. Em relação aos EAs fatais, os mais comuns em ambos os grupos foram infecções (blinatumomabe: 11%; quimioterapia: 12%). Já os EAs fatais considerados relacionados ao tratamento para aqueles tratados com blinatumomabe (3% [n=8]) incluíram: insuficiência respiratória, insuficiência respiratória aguda, aspergilose broncopulmonar, infecção bacteriana, sepse neutropênica, síndrome séptica e sepse. Entre aqueles tratados com quimioterapia, os EAs fatais considerados relacionados ao tratamento (7% [n=8]) incluíram: infecção por *Pseudomonas*, candidíase sistêmica, pneumonia fúngica, infecção enterocócica, bacteremia, sepse e lesão renal aguda.

A maioria dos EAs emergentes do tratamento ocorreu durante os ciclos de indução em ambos os grupos de tratamento (Figura 7). No grupo blinatumomabe, observou-se uma redução na incidência de EAs entre os ciclos um e dois (97% e 81%, respectivamente). Do mesmo modo, a taxa de interrupção e/ou descontinuação do tratamento devido a EAs também reduziu entre os ciclos. Em relação aos EAs individuais de qualquer grau, a incidência entre os ciclos um e dois apresentou redução para neutropenia febril (22% e 4%), trombocitopenia (16% e 3%), cefaleia (23% e 9%) e síndrome de liberação de citocinas (13% e 3%). A incidência de EAs de grau ≥ 3 também foi reduzida de 76% para 37% entre os ciclos um e dois para o grupo blinatumomabe.

CONFIDENCIAL

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

Figura 7. Incidência de EAs emergentes do tratamento por ciclo.



Fonte: Stein, 2018. (57) EA: evento adverso.

A taxa de EAs ajustada pela exposição ao tratamento foi significativamente menor para o grupo blinatumomabe *versus* o grupo quimioterapia para EAs de qualquer grau, EAs grau ≥ 3 e EAs fatais (Tabela 16). Não houve diferença estatisticamente significativa (p -valor=0,21) entre os braços de tratamento para a taxa de EAs que levaram a interrupção do tratamento ajustada pela exposição, enquanto a taxa de EAs que levaram a descontinuação do tratamento ajustada pela exposição foi estatisticamente menor no braço do blinatumomabe (0,45 eventos por paciente-ano) em comparação com o braço quimioterapia (0,88 eventos por paciente-ano; p -valor=0,048).

Tabela 16. Taxa de EAs ajustada pela exposição ao tratamento.

Eventos por paciente-ano	Blinatumomabe	Quimioterapia	p-valor
--------------------------	---------------	---------------	---------

CONFIDENCIAL

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

EAs de qualquer grau	46,16	137,64	<0,001
EAs grau ≥3	10,73	45,27	<0,001
EAs fatais	0,57	1,28	0,005

Fonte: Stein, 2018. (57) EA: evento adverso.

Entre as categorias de EAs de interesse, foram observadas diferenças entre o blinatumomabe e a quimioterapia para distúrbios gastrointestinais, citopenias e infecções, como detalhado na Tabela 17.

Tabela 17. Taxa de EAs de interesse ajustada pela exposição ao tratamento.

Eventos por paciente-ano	Blinatumomabe	Quimioterapia	p-valor
EAs de qualquer grau			
Distúrbios gastrointestinais	4,52	22,91	<0,001
Citopenias	5,25	23,99	<0,001
Infecções	4,36	12,16	<0,001
EAs grau ≥3			
Eventos neurológicos	0,38	0,95	0,008
Distúrbios gastrointestinais	0,28	1,49	<0,001
Infecções	1,63	6,49	<0,001
Citopenias	3,64	20,07	<0,001
Aumento das enzimas hepáticas	0,65	1,89	<0,001
Síndrome de liberação de citocinas	0,16	0	0,038
Síndrome de lise tumoral	0,09	0,07	0,780
EAs graves			
Infecções	1,17	2,91	-
Distúrbios gastrointestinais	0,10	0,20	-
Neutropenia febril	0,32	0,81	-
Síndrome de lise tumoral	0,03	0	-

CONFIDENCIAL

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

Síndrome de liberação de citocinas	0,08	0	-
------------------------------------	------	---	---

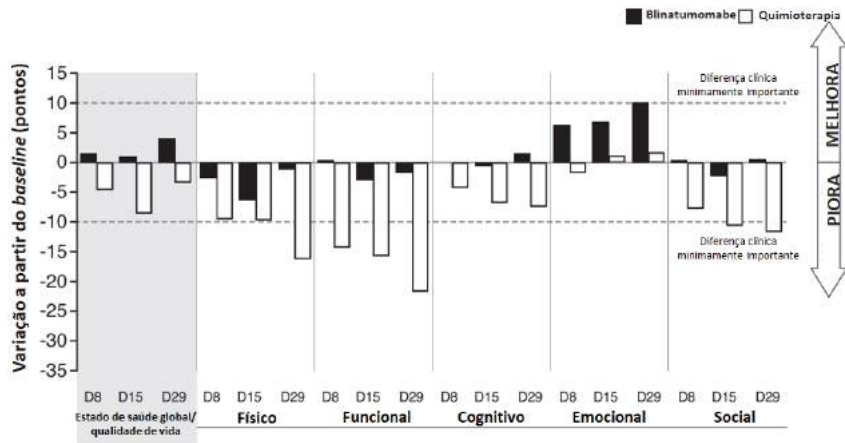
Fonte: Stein, 2018. (57) EA: evento adverso.

Topp 2018 – análise de QVRS

Topp *et al.*, 2018 (58) publicaram uma análise do ECR TOWER (10) com o objetivo de descrever os desfechos de QVRS do estudo. Para isso, utilizou-se o questionário EORTC QLQ-C30, que foi preenchido pelos pacientes do estudo nos dias oito, 15 e 29 de cada ciclo e na visita de seguimento de segurança.

No grupo de blinatumomabe, as variações a partir do *baseline* até o ciclo um foram mínimas para o estado de saúde global, escalas funcionais e de sintomas. Já para o grupo quimioterapia, observou-se piora em todos os escores, com variação próxima ou acima do limite de dez pontos para deterioração em cerca de metade das escalas (Figura 8 e Figura 9).

Figura 8. Estado de saúde global e escalas funcionais: ciclo um (todos os pacientes).

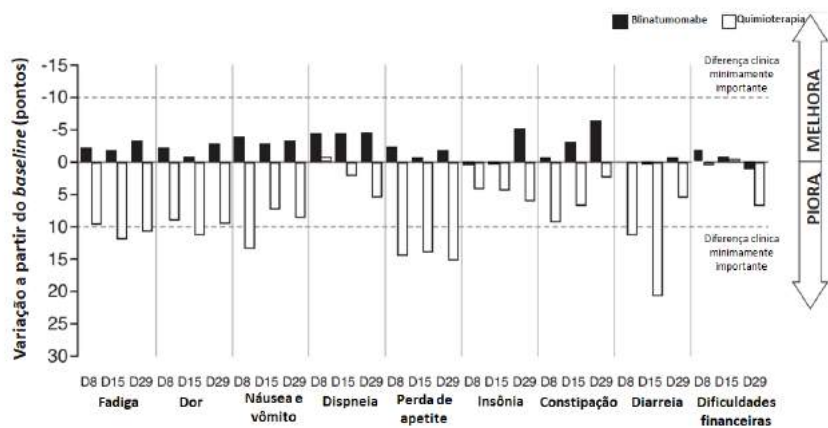


Fonte: Topp, 2018. (58)

CONFIDENCIAL

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

Figura 9. Sintomas: ciclo um (todos os pacientes).



Fonte: Topp, 2018. (58)

O risco de apresentar um maior tempo até deterioração clinicamente importante na QVRS ou óbito foi maior com o uso de blinatumomabe frente ao comparador, em todas as escalas, exceto capacidade social, insônia e dificuldades financeiras, no qual não foi observado diferença estatística, ou seja, não foi observado favorecimento do tratamento padrão com quimioterapia (Tabela 18).

Tabela 18. Tempo até deterioração clinicamente importante na QVRS ou óbito.

	HR (IC 95%)	p-valor
Estado de saúde global	0,66 (0,48 a 0,92)	0,009
Capacidade física	0,69 (0,51 a 0,93)	0,010
Capacidade funcional	0,62 (0,47 a 0,83)	< 0,001
Capacidade cognitiva	0,69 (0,50 a 0,94)	0,008
Capacidade emocional	0,61 (0,43 a 0,87)	0,005
Capacidade social	0,77 (0,57 a 1,03)	0,059
Fadiga	0,54 (0,40 a 0,72)	< 0,001

CONFIDENCIAL

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

Dor	0,59 (0,44 a 0,78)	< 0,001
Náusea/vômito	0,43 (0,31 a 0,60)	< 0,001
Dispneia	0,64 (0,45 a 0,91)	0,009
Perda de apetite	0,42 (0,31 a 0,58)	< 0,001
Insônia	0,76 (0,56 a 1,04)	0,071
Constipação	0,57 (0,41 a 0,81)	0,001
Diarreia	0,43 (0,31 a 0,60)	< 0,001
Dificuldades financeiras	0,81 (0,56 a 1,17)	0,23

Fonte: Topp, 2018. (58) IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. Valores em negrito indicam significância estatística. Resultados positivos indicam resultado favorável ao blinatumomabe e resultados negativos indicam resultado favorável à quimioterapia.

O tempo até deterioração clinicamente importante na QVRS sem a análise de óbito foi similar ao encontrado anteriormente para o desfecho incluindo o óbito, com blinatumomabe foi associado a melhores resultados em quase todas as escalas frente a quimioterapia (Tabela 19).

Tabela 19. Tempo até deterioração clinicamente importante na QVRS sem análise de óbito.

	HR (IC 95%)	p-valor
Estado de saúde global	0,60 (0,42 a 0,85)	0,003
Capacidade física	0,69 (0,50 a 0,95)	0,016
Capacidade funcional	0,60 (0,44 a 0,81)	< 0,001
Capacidade cognitiva	0,67 (0,48 a 0,92)	0,006
Capacidade emocional	0,61 (0,40 a 0,93)	0,020
Capacidade social	0,83 (0,60 a 1,14)	0,21
Fadiga	0,53 (0,40 a 0,71)	< 0,001
Dor	0,64 (0,40 a 0,73)	< 0,001
Náusea e vômito	0,36 (0,26 a 0,61)	< 0,001
Dispneia	0,59 (0,39 a 0,87)	0,006

CONFIDENCIAL

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

Perda de apetite	0,40 (0,28 a 0,56)	< 0,001
Insônia	0,79 (0,65 a 1,11)	0,15
Constipação	0,48 (0,33 a 0,71)	< 0,001
Diarreia	0,34 (0,23 a 0,49)	< 0,001
Dificuldades financeiras	0,79 (0,51 a 1,21)	0,24

Fonte: Topp, 2018. (58) Valores em negrito indicam significância estatística. Resultados positivos indicam resultado favorável ao blinatumomabe e resultados negativos indicam resultado favorável à quimioterapia.

A diferença entre os grupos de tratamento para a variação a partir do *baseline* até o ciclo um foi avaliada pela análise de medidas repetidas e apresentou resultado consistente com as análises descritivas apresentadas acima. Nessa análise, o uso de blinatumomabe levou a resultados significativamente superiores para todas as subescalas, exceto dificuldades financeiras (sem diferença significativa entre os grupos). A variação da média dos mínimos quadrados entre blinatumomabe e quimioterapia foi maior ou igual a cinco pontos para a maioria das subescalas, o que indica diferença clinicamente relevante entre as terapias (Tabela 20 e Tabela 21).

Tabela 20. Análise de medidas repetidas – estimativa da média dos mínimos quadrados para as medidas do EORTC QLQ-C30.

Análise de medidas repetidas para a variação a partir do <i>baseline</i> até o ciclo um		p-valor
Diferença na variação da média dos mínimos quadrados entre blinatumomabe e quimioterapia		
Estado de saúde global		<0,01
Dia oito	6,19	
Dia 15	8,51	
Dia 29	6,48	
Capacidade física		<0,01
Dia oito	6,62	
Dia 15	3,31	

CONFIDENCIAL

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

Dia 29	14,2	
Capacidade funcional		<0,01
Dia oito	12,5	
Dia 15	11,56	
Dia 29	18,17	
Capacidade cognitiva		<0,01
Dia oito	5,9	
Dia 15	7,09	
Dia 29	9,21	
Capacidade emocional		<0,01
Dia oito	8,78	
Dia 15	7,39	
Dia 29	8,77	
Capacidade social		<0,01
Dia oito	7,16	
Dia 15	8,05	
Dia 29	11,52	

Fonte: Topp, 2018. (58) EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*. Resultados positivos indicam melhora e resultados negativos indicam piora.

Tabela 21. Análise de medidas repetidas – estimativa da média dos mínimos quadrados para as medidas do EORTC QLQ-C30.

Análise de medidas repetidas para a variação a partir do <i>baseline</i> até o ciclo um		p-valor
Diferença na variação da média dos mínimos quadrados entre blinatumomabe e quimioterapia		
Fadiga		<0,01
Dia oito	-12,06	
Dia 15	-12,94	

CONFIDENCIAL

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

Dia 29	-12,96	
Dor		<0,01
Dia oito	-8,87	
Dia 15	-9,42	
Dia 29	-7,76	
Náusea e vômito		<0,01
Dia oito	-17,49	
Dia 15	-10,83	
Dia 29	-10,98	
Dispneia		<0,01
Dia oito	-3,22	
Dia 15	-6,24	
Dia 29	-11,12	
Perda de apetite		<0,01
Dia oito	-18,96	
Dia 15	-15,46	
Dia 29	-15,72	
Insônia		0,03
Dia oito	-4,9	
Dia 15	-4,58	
Dia 29	-8,76	
Constipação		<0,01
Dia 8	-5,25	
Dia 15	-5,93	
Dia 29	-7,47	
Diarreia		<0,01
Dia 8	-14,88	

CONFIDENCIAL

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

Dia 15	-23,07	
Dia 29	-9,53	
Dificuldades financeiras		0,51
Dia 8	-0,54	
Dia 15	0,72	
Dia 29	-5,26	

Fonte: Topp, 2018. (58) EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*. Resultados positivos indicam piora e resultados negativos indicam melhora.

Dombret 2019 – análise por subgrupo de terapia de resgate

Dombret *et al.*, 2019 (59) realizaram uma análise do ECR TOWER (10) com objetivo de comparar os resultados de eficácia e segurança entre o uso de blinatumomabe e quimioterapia, estratificada de acordo com a linha de tratamento (primeira terapia de resgate ou terapia de resgate posterior).

Na análise em intenção de tratamento, 104 pacientes do grupo blinatumomabe e 63 do grupo quimioterapia estavam na primeira terapia de resgate, enquanto 167 e 71 estavam na segunda terapia de resgate ou terapia de resgate posterior nos grupos de blinatumomabe e de quimioterapia, respectivamente.

A SG para o subgrupo de primeiro resgate com o uso de blinatumomabe foi o dobro da apresentada com o uso de quimioterapia, com medianas de SG de 11,1 meses (IC 95%: 8,2 a não estimável) e 5,5 meses (IC 95%: 3,7 a 9,0), respectivamente. O risco de óbito foi 41% menor com o uso de blinatumomabe que com o comparador (HR: 0,59 [IC 95%: 0,38 a 0,91]; p-valor=0,016).

A mediana da SG para o subgrupo em segunda terapia de resgate ou posterior nos pacientes que receberam blinatumomabe foi de 5,1 meses (IC 95%: 3,2 a 7,1) e nos pacientes que receberam quimioterapia foi de 3,0 meses (IC 95%: 2,1 a 4,0). Ou seja, o risco de óbito no braço blinatumomabe foi 28% menor que no braço quimioterapia (HR: 0,72 [IC 95%: 0,52 a 1,01]; p-valor=0,055).

No subgrupo de pacientes em primeira linha de resgate, as taxas de remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta foram numericamente superiores

com o uso de blinatumomabe em comparação com os pacientes que receberam quimioterapia (Tabela 22). Um resultado similar foi observado para a proporção de pacientes com resposta completa de DRM (Tabela 22).

Após doze semanas do início do tratamento, as taxas de remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta foram significativamente maiores com o uso de blinatumomabe em comparação com os pacientes que receberam quimioterapia, para o subgrupo em segunda terapia de resgate ou posterior. O mesmo foi observado a proporção de pacientes com resposta completa de DRM (Tabela 22).

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

Tabela 22. Melhor resposta hematológica e DRM em doze semanas após o início do tratamento.

	Primeiro resgate							Segundo ou resgate posterior						
	Blinatumomabe (n=104)			Quimioterapia (n=63)			p- valor	Blinatumomabe (n=167)			Quimioterapia (n=71)			p- valor
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%		n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
Melhor resposta hematológica														
Remissão completa com recuperação hematológica completa	46	44,2	34,5 a 54,3	18	28,6	17,9 a 41,3	0,050	45	26,9	20,4 a 34,3	3	4,2	0,9 a 11,9	<0,001
Remissão completa com recuperação hematológica parcial	6	5,8	2,1 a 12,1	2	3,2	0,4 a 11,0	-	18	10,8	6,5 a 16,5	4	5,6	1,6 a 13,8	-
Remissão completa com recuperação hematológica incompleta	1	1,0	0,0 a 5,2	3	4,8	1,0 a 13,3	-	3	1,8	0,4 a 5,2	3	4,2	0,9 a 11,9	-
Remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta	53	51,0	41,0 a 60,9	23	36,5	24,7 a 49,6	0,069	66	39,5	32,1 a 47,4	10	14,1	7,0 a 24,4	<0,001
DRM em pacientes com remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta														
Qualquer resposta de DRM	33	62,3	47,9 a 75,2	13	56,5	34,5 a 76,8	0,70	41	62,1	49,3 a 73,8	3	30,0	6,7 a 65,2	0,031
Resposta completa de DRM	26	49,1	35,1 a 63,2	9	39,1	19,7 a 61,5	0,53	32	48,5	36,0 a 61,1	1	10,0	0,3 a 44,5	0,008

Fonte: Dombret, 2019. (59) DRM: doença residual mínima; IC: intervalo de confiança.

Para o subgrupo em primeiro resgate, o uso de blinatumomabe foi estatisticamente similar a quimioterapia em termos de SLE (HR: 0,70 [IC 95%:0,47 a 1,03]; p-valor=0,11), sendo que a maioria dos pacientes no grupo de quimioterapia não chegou a atingir remissão completa e recebeu a designação de SLE igual a zero meses. Em contrapartida, para o segundo resgate ou posterior, a SLE foi significativamente maior para o grupo intervenção (blinatumomabe) frente ao comparador (quimioterapia), com estimativas em seis meses de SLE de 24% e 1,6%, respectivamente (Tabela 23).

Tabela 23. Resultados do desfecho SLE.

	Primeiro resgate		Segundo resgate ou posterior	
	Blinatumomabe	Quimioterapia	Blinatumomabe	Quimioterapia
Mediana SLE, meses (IC 95%)	1,9 (0,0 a 6,5)	0,0	0,0	0,0
Estimativa da SLE em seis meses, % (IC 95%)	40,8 (31,0 a 50,3)	25,9 (15,3 a 37,8)	24,0 (17,4 a 31,3)	1,6 (0,1 a 7,5)
HR (IC 95%)	0,70 (0,47 a 1,03); p-valor=0,11		0,49 (0,29 a 0,57); p-valor <0,001	

Fonte: Dombret, 2019. (59) IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Em ambos os subgrupos, quase todos os pacientes relataram EAs. Além disso, os EAs de interesse de qualquer grau mais comumente reportados ocorreram com incidências similares nos grupos blinatumomabe e quimioterapia (Tabela 24).

Em relação aos EAs neurológicos de graus 3 ou 4 que foram observados em mais de um paciente em ambos os grupos de tratamento no subgrupo de primeiro resgate, destacam-se a ocorrência de encefalopatia (2,9% com blinatumomabe *versus* 0,0% com quimioterapia) e síncope (0,0% *versus* 3,8%). Já no subgrupo de segundo resgate ou posterior, os EAs neurológicos de grau ≥3 relatados em mais de um paciente em qualquer grupo de tratamento incluíram estado confusional (1,8% com blinatumomabe *versus* 0,0% com quimioterapia), sonolência (1,8% *versus* 0,0%), convulsão (0,6% *versus* 3,6%) e cefaleia (0,0% *versus* 3,6%).

Tabela 24. EAs emergentes do tratamento.

n (%)	Primeiro resgate				Segundo resgate ou posterior			
	Blinatumomabe (n=103)		Quimioterapia (n=53)		Blinatumomabe (n=164)		Quimioterapia (n=56)	
Qualquer EA emergente do tratamento	101 (98,1)		53 (100,0)		162 (98,8)		55 (98,2)	
EAs que levaram à descontinuação	9 (8,7)		1 (1,9)		24 (14,6)		8 (14,3)	
EAs graves	59 (57,3)		22 (41,5)		106 (64,6)		27 (48,2)	
EAs fatais	10 (9,7)		8 (15,1)		41 (25,0)		11 (19,6)	
EAs de interesse graus 3 ou 4*	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Qualquer EA de interesse	63 (61,2)	35 (34,0)	44 (83,0)	27 (50,9)	111 (67,7)	59 (36,0)	42 (75,0)	30 (53,6)
Citopenia	40 (38,8)	30 (29,1)	34 (64,2)	24 (45,3)	67 (40,9)	44 (26,8)	25 (44,6)	26 (46,4)
Neutropenia	28 (27,2)	18 (17,5)	25 (47,2)	18 (34,0)	54 (32,9)	22 (13,4)	24 (42,9)	16 (28,6)
Infecção	23 (22,3)	3 (2,9)	24 (45,3)	9 (17,0)	42 (25,6)	12 (7,3)	25 (44,6)	5 (8,9)
Aumento da enzima hepática	12 (11,7)	1 (1,0)	4 (7,5)	2 (3,8)	19 (11,6)	5 (3,0)	10 (17,9)	1 (1,8)
Evento neurológico	8 (7,8)	1 (1,0)	4 (7,5)	1 (1,9)	15 (9,1)	1 (0,6)	4 (7,1)	1 (1,8)
Reação à infusão	5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)
Síndrome de liberação de citocinas	4 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (4,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Síndrome de lise tumoral	4 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	1 (0,6)	1 (1,8)	0 (0,0)
Redução de imunoglobulinas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

Fonte: Dombret, 2019. (59) *EAs de interesse reportados em ≥3% dos pacientes de qualquer grupo.

Jabbour 2019 – análise de sobrevida de TCTH

Jabbour *et al.*, 2019 (60) realizaram uma análise do ECR TOWER (10) com objetivo de avaliar a sobrevida de pacientes que receberam blinatumomabe e que foram encaminhados ao TCTH em comparação aos que não tinham indicação de realização de TCTH.

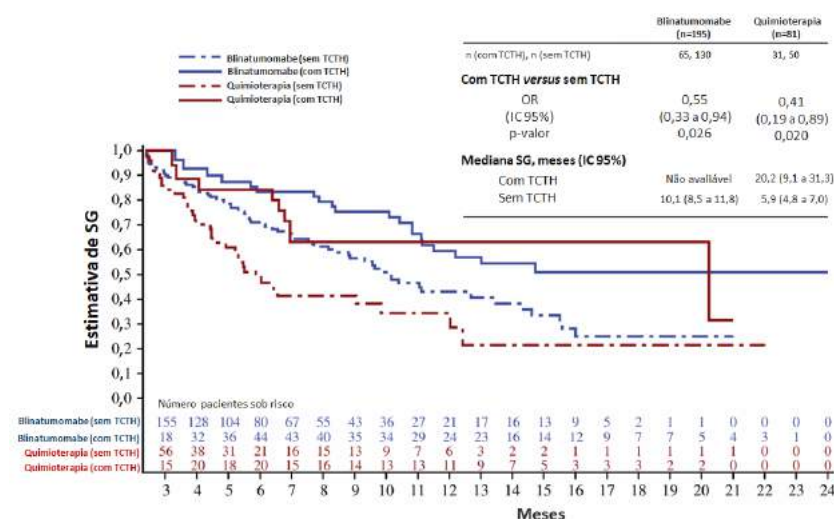
CONFIDENCIAL

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

No ECR TOWER (10), os pacientes elegíveis poderiam ser encaminhados ao TCTH a critério do investigador a qualquer momento após primeiro ciclo de tratamento. Em cada braço do estudo, 24% dos pacientes foram submetidos ao TCTH em algum momento após o primeiro ciclo,.

O TCTH reduziu o risco de morte em 55% (HR: 0,45 [IC 95%: 0,24 a 0,84]; p-valor=0,012) e 46% (HR: 0,54 [IC 95%: 0,26 a 1,09]; p-valor=0,086) para pacientes tratados com blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente. Não foram identificadas evidências de que o benefício do TCTH, em termos de SG, diferiu entre os grupos tratados com blinatumomabe e quimioterapia (p-valor=0,680). Ainda, o TCTH levou a menor chance de óbito frente a não fazer TCTH em ambas as terapias (Figura 10).

Figura 10. Estimativa Simon-Makuch para SG de acordo com *status* de TCTH.



Fonte: Jabbour, 2019. (60) TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global.

Os melhores desfechos foram alcançados em pacientes sem terapia de resgate prévia e com resposta a DRM no grupo blinatumomabe, independente do *status* de TCTH. A sobrevida não parece estar relacionada a realização do TCTH e sim a resposta à terapia e ao momento do tratamento (primeiro resgate ou resgates posteriores) (Tabela 25). A mediana da SG não foi

alcançada para pacientes sem terapia de resgate prévia com ou sem TCTH no estudo (*odds ratio* [OR]: 0,82 [IC 95%: 0,24 a 2,75]; p-valor=0,74)) em contraste com uma mediana de SG de 11,11 meses e 13,48 meses, respectivamente, para pacientes com terapia de resgate prévia com ou sem TCTH no estudo (OR: 1,00 [IC 95%: 0,47 a 2,12; p-valor=0,99]).

Tabela 25. SG de acordo com *status* de TCTH para pacientes com remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta e estratificados de acordo com resposta de DRM e *status* da terapia de resgate.

	Pacientes com remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta (n=91)	Pacientes sem remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta (n=93)
n (com TCTH)	44	20
n (sem TCTH)	47	73

Com TCTH versus sem TCTH

OR (IC 95%) 1,17 (0,54 a 2,53); p-valor=0,69 0,36 (0,16 a 0,84); p-valor=0,014

Mediana SG, meses (IC 95%)

Com TCTH	Não avaliável (não avaliável)	14,72 (não avaliável)
Sem TCTH	16 (não avaliável)	7,54 (5,5 a 9,58)

	Pacientes com resposta de DRM (n=67)	Pacientes sem resposta de DRM (n=24)
n (com TCTH)	31	12
n (sem TCTH)	36	12

Com TCTH versus sem TCTH

OR (IC 95%) 1,01 (0,38 a 2,69); p-valor=0,99 1,30 (0,30 a 5,66); p-valor=0,72

Mediana SG, meses (IC 95%)

Com TCTH	Não avaliável	10,82 (10,01 a 11,63)
Sem TCTH	Não avaliável	15,51 (8,86 a 22,16)

	Pacientes sem terapia de resgate prévia (n=53)	Pacientes com terapia de resgate prévia (n=66)
n (com TCTH)	21	29
n (sem TCTH)	32	37

Com TCTH versus sem TCTH

OR (IC 95%) 0,82 (0,24 a 2,75); p-valor=0,74 1,00 (0,47 a 2,12); p-valor=0,99

Mediana SG, meses (IC 95%)		
Com TCTH	Não avaliável	11,11 (9,79 a 12,44)
Sem TCTH	Não avaliável	13,48 (11,52 a 15,43)

Fonte: Jabbour, 2019. (60) TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; DRM: doença residual mínima.

Destaca-se que os EAs emergentes do tratamento após TCTH foram consistentes aos reportados em análises anteriores (Tabela 26).

Tabela 26. EAs que ocorreram durante o estudo estratificados pelo TCTH.

Eventos	Blinatumomabe		Quimioterapia	
	Com TCTH (n=65)	Sem TCTH (n=206)	Com TCTH (n=32)	Sem TCTH (n=102)
Número de pacientes com EAs emergentes do tratamento, %				
Critério de terminologia comum para EAs grau ≥3	51 (78,5)	180 (87,4)	27 (84,4)	77 (75,5)
Critério de terminologia comum para EAs grau ≥4	20 (30,8)	113 (54,8)	18 (56,3)	52 (51,0)
EA grave	23 (35,4)	142 (68,8)	8 (25,0)	43 (42,2)
Número de pacientes com EAs emergente do tratamento relacionado ao tratamento*, %				
Critério de terminologia comum para EAs grau ≥3	39 (60,0)	104 (50,5)	24 (75,0)	55 (53,9)
Critério de terminologia comum para EAs grau ≥4	15 (23,1)	42 (20,4)	14 (43,8)	38 (37,3)
EA grave	13 (20,0)	61 (29,6)	8 (25,0)	27 (26,5)

Fonte: Jabbour, 2019. (60) EA: evento adverso; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas. *De acordo com a análise do investigador.

CONFIDENCIAL

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

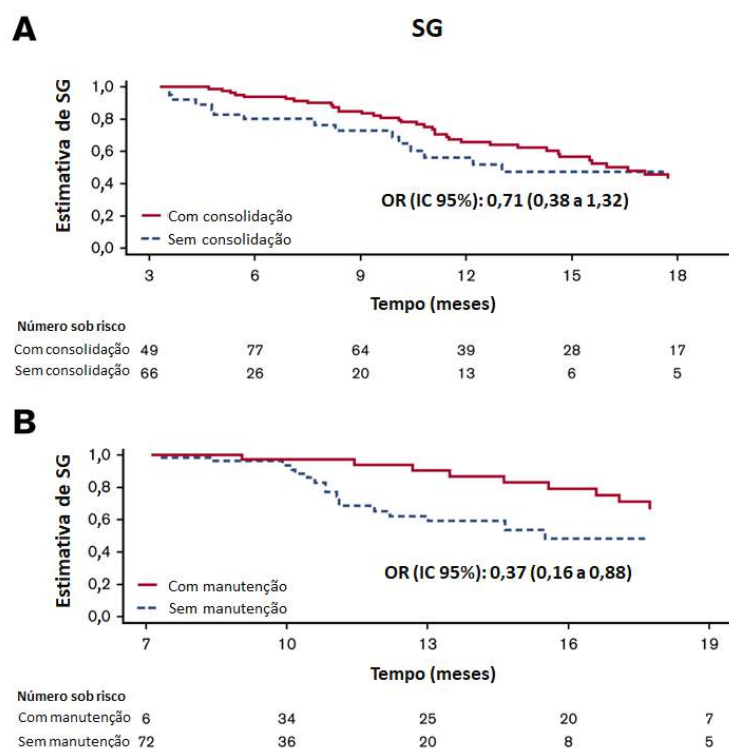
Rambaldi 2020 – análise do uso de blinatumomabe como consolidação/manutenção

Rambaldi *et al.*, 2019 (61) publicaram uma análise do ECR TOWER (10) com o objetivo de avaliar os desfechos de eficácia e segurança em pacientes que receberam terapia de consolidação e manutenção de blinatumomabe.

Pacientes que alcançaram remissão completa ($\leq 5\%$ de blastos na medula óssea) ou remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta nos dois primeiros ciclos de tratamento (indução) puderam receber blinatumomabe como terapia de consolidação (ciclos três a cinco) e como terapia de manutenção (ciclos seis e superiores). Dos 119 pacientes que alcançaram a resposta hematológica necessária, 32% (n=86) receberam ciclos de consolidação, 13% (n=36) receberam ciclos de manutenção e desses, 4% (n=11) completaram os ciclos de manutenção.

A SG foi numericamente maior no grupo de pacientes que receberam consolidação em comparação aos que não receberam. As medianas de SG foram de 16,6 meses (IC 95%: 13,6 a 19,6) e 13,0 meses (IC 95%: não estimável) nos grupos consolidação e sem consolidação, respectivamente, com uma chance 29% menor de óbito para aqueles que receberam a consolidação (OR: 0,71 [IC 95%: 0,38 a 1,32]) em comparação com pacientes que não receberam terapia de consolidação (Figura 11A). No final do estudo, a mediana da SG não foi alcançada para pacientes que receberam manutenção, em contraste com 15,5 meses (IC 95%: não estimável) para os que não receberam. A chance de óbito foi 63% menor entre os pacientes que receberam manutenção, sugerindo benefício significativo da terapia de manutenção com blinatumomabe (OR: 0,37 [IC 95%: 0,16 a 0,88]) (Figura 11B).

Figura 11. Estimativa Simon-Makuch para SG.



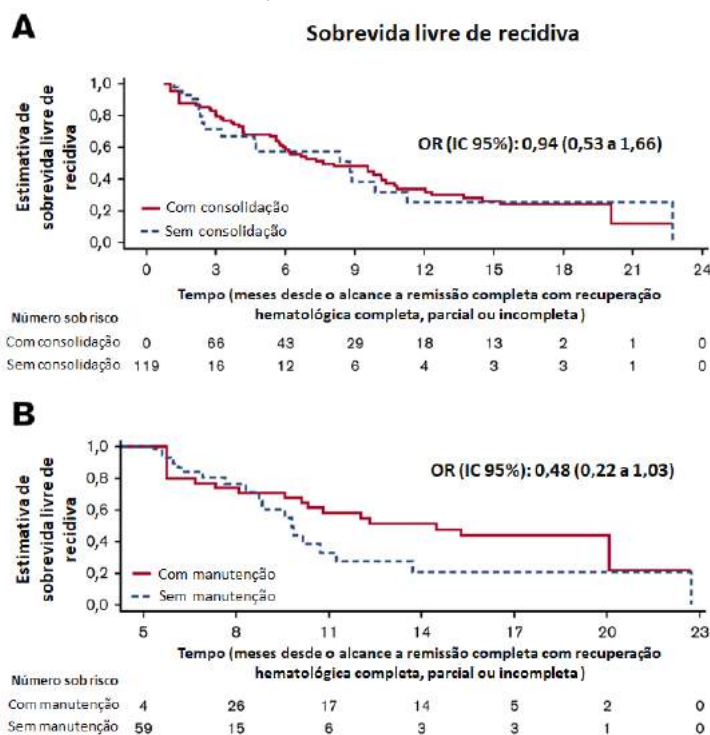
Fonte: Rambaldi, 2019. (61) SG: sobrevida global; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

A mediana da sobrevida livre de recidiva foi de 7,6 meses (IC 95%: 3,7 a 11,6) no grupo que recebeu consolidação em comparação a 8,8 meses (IC 95%: 0 a 10,42) no grupo que não recebeu. A mediana da sobrevida livre de recidiva foi numericamente maior no grupo que recebeu manutenção (14,5 meses [IC 95%: 7,1 a 21,9]) quando comparado aos que não receberam (9,8 meses [IC 95%: 8,5 a 11,1]; Figura 12).

CONFIDENCIAL

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

Figura 12. Estimativa Simon-Makuch para sobrevida livre de recidiva.



Fonte: Rambaldi, 2019. (61) OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Em relação a segurança, os EAs de interesse emergentes do tratamento foram comparados entre o período de indução, consolidação e manutenção. Uma incidência menor de EAs foi observada durante o período de manutenção (72,2%) comparado ao período de consolidação (86,1%) e indução (97,2%), ou seja, ocorreu uma redução de EAs conforme o aumento do número de ciclos realizados. Ademais, EAs de grau ≥ 3 foram relatados em 83,3%, 52,8% e 38,9% dos pacientes em indução, consolidação e manutenção, respectivamente.

Kantarjian 2021 – análise de mielossupressão

Kantarjian *et al.*, 2021 (62) publicaram uma análise do ECR TOWER (10) com o objetivo de analisar se o tratamento com blinatumomabe está associado a mielossupressão, além de avaliar o impacto do blinatumomabe na função da medula óssea comparado a quimioterapia.

Avaliações citomorfológicas da medula óssea foram realizadas ao final de cada ciclo de tratamento. A remissão completa foi definida como $\leq 5\%$ de blastos na medula óssea e nenhuma evidência de doença e foi ainda caracterizada de acordo com a extensão da recuperação das contagens de sangue periférico da seguinte forma: remissão completa com recuperação hematológica completa (contagem de plaquetas $>100.000/\mu\text{L}$ e contagem absoluta de neutrófilos $>1.000/\mu\text{L}$), remissão completa com recuperação hematológica parcial (contagem de plaquetas $>50.000/\mu\text{L}$ e contagem absoluta de neutrófilos $>500/\mu\text{L}$), ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta (contagem de plaquetas $>100.000/\mu\text{L}$ ou contagem absoluta de neutrófilos $>1000/\mu\text{L}$). Os hemogramas foram avaliados no início do estudo, durante e após o tratamento com blinatumomabe e durante e após o tratamento com quimioterapia.

As medianas das contagens de leucócitos, neutrófilos absolutos e plaquetas ao fim do tratamento indicaram aumento de 1,3, 1,7 e 2,4 vezes, respectivamente, em relação ao *baseline* para os pacientes respondedores com Ph- tratados com blinatumomabe (Tabela 27 e Figura 13).

Os autores destacaram que o uso de dois ciclos de blinatumomabe não causa neutropenia, leucopenia ou trombocitopenia persistente, e que esses eventos são transientes quando comparados a leucopenia, neutropenia e trombocitopenia grave do grupo quimioterapia.

Tabela 27. Contagens medianas de leucócitos, neutrófilos absolutos e plaquetas de pacientes Ph- respondedores.

	$10^9/\text{L}$	<i>Baseline</i>	Ciclo um/Dia oito	Ciclo um/Dia 15	Final Ciclo um	Ciclo dois/Dia 15	Final Ciclo dois
Leucócitos	Blinatumomabe	3,03	1,70	-	3,30	-	4,24
	Quimioterapia	3,95	0,17	0,10	3,45	0,16	4,01
Neutrófilos	Blinatumomabe	1,54	-	-	-	-	2,10
	Quimioterapia	1,77	0,11	0,02	2,04	-	-

Plaquetas	Blinatumomabe	70	-	-	-	-	162
	Quimioterapia	101	33	14	127	33	84

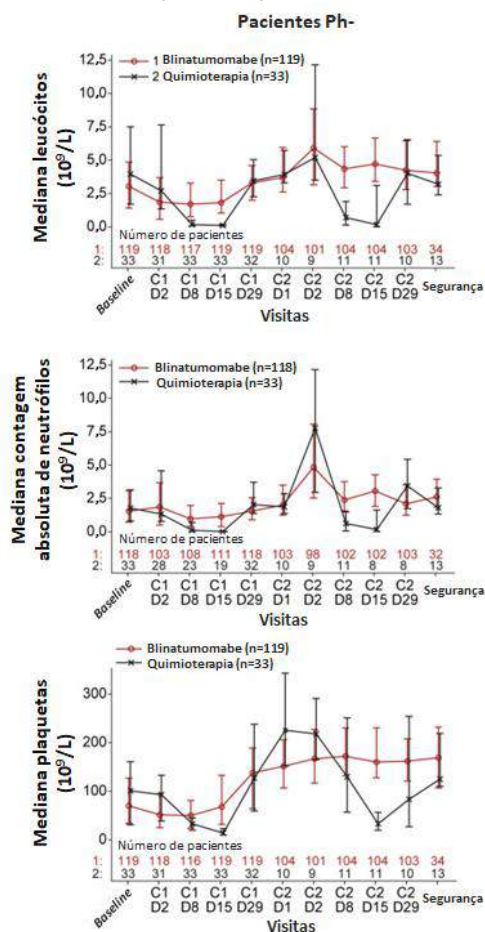
Fonte: Kantarjian, 2021. (62) Ph-: cromossomo Philadelphia negativo.

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

Figura 13. Hemogramas dos respondedores no início do estudo, durante e após dois ciclos de tratamento com blinatumomabe ou quimioterapia.



Fonte: Kantarjian, 2021. (62) Ph-: cromossomo Philadelphia negativo. As linhas verticais representam o primeiro e terceiro quartis em torno da mediana.

Para avaliar o grau de supressão da medula óssea foi avaliado a proporção de pacientes que alcançaram remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta. A proporção de pacientes respondedores tratados com blinatumomabe que atingiram remissão completa com recuperação hematológica completa foi numericamente maior em comparação com aqueles tratados com quimioterapia (76,5% versus 63,6%; p-valor=0,179). Além disso, 23,6% dos pacientes tratados com blinatumomabe alcançaram

resposta completa com recuperação hematológica parcial ou incompleta, enquanto 36,4% dos pacientes tratados com quimioterapia alcançaram essa resposta.

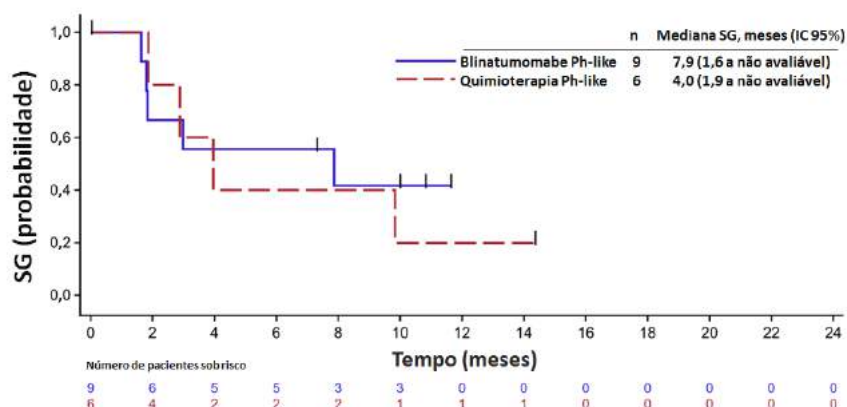
Jabbour 2021– análise no subgrupo com Ph-like

Jabbour *et al.*, 2021 (63) publicaram uma análise *post hoc* no subgrupo de pacientes com Ph-like do ECR TOWER (10) com o objetivo de avaliar o impacto das alterações Ph-like na eficácia e segurança do blinatumomabe e da quimioterapia.

De todos os pacientes randomizados no estudo TOWER, um total de 142 pacientes foram incluídos na análise *post hoc* de alterações Ph-like. Destes, 71% (n=101) e 29% (n=41) eram dos pacientes dos grupos blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente. Após a análise por sequenciamento de RNA, constatou-se que 15 pacientes (11%) apresentavam Ph-like, sendo nove pacientes do grupo blinatumomabe e seis do grupo quimioterapia.

A mediana da SG em pacientes com Ph-like tratados com blinatumomabe (SG: 7,9 meses [IC 95%: 1,6 a não avaliável]) foi numericamente maior do que naqueles tratados com quimioterapia (SG: 4,0 meses [IC 95%: 1,9 a não avaliável]) (Figura 14). Além disso, a mediana da SG em pacientes com (HR: 0,39 [IC 95%: 0,04 a 3,78]) e sem (HR: 0,73 [IC 95%: 0,43 a 1,23]) Ph-like tratados com blinatumomabe foram similares, com HRs favorecendo blinatumomabe frente a quimioterapia.

Figura 14. SG em pacientes com Ph-like.



Fonte: Jabbour, 2021. (63) SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; Ph: Philadelphia.

Em 12 semanas de tratamento, as taxas de remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica parcial foram similares no grupo blinatumomabe em pacientes com e sem Ph-*like*:

- Remissão completa - 33% *versus* 36%, respectivamente;
- Remissão completa com recuperação hematológica parcial – 11% *versus* 10%.

Foi avaliado também a proporção de pacientes submetidos ao TCTH. No geral, um número maior de pacientes do braço blinatumomabe com Ph-*like* foram submetidos ao TCTH (44%) em comparação com pacientes sem Ph-*like* (22%). No entanto, uma proporção maior de pacientes sem Ph-*like* tratados com quimioterapia foi submetida ao TCTH (26%) do que aqueles com Ph-*like* (17%).

O perfil de toxicidade foi similar em pacientes com e sem Ph-*like* em ambos os grupos de tratamento. Os resultados dessa análise indicam que a eficácia e segurança do blinatumomabe foram parecidos em pacientes com e sem Ph-*like*, diferentemente da quimioterapia, que não se mostrou eficaz nos pacientes com Ph-*like*.

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 foi considerada moderada para todos os desfechos de acordo com o desfecho avaliado. O principal motivo para rebaixar a qualidade da evidência foi o risco de viés elevado, causado por se tratar de um estudo aberto e pela elevada perda de seguimento, o que pode ter levado a viés de atrito.

Tabela 28. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
SG	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão completa	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
SLE	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
DRM	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da remissão	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de evento; DRM: doença residual mínima; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

6. Avaliação econômica

6.1 Objetivo

Uma análise econômica em saúde foi desenvolvida com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade de blinatumomabe em comparação à quimioterapia padrão (QT) em pacientes adultos com LLA de células B recidivada ou refratária e Ph-, 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, (64) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*, (65) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*. Para isso, foi elaborada uma análise de custo-utilidade, 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 recidivada ou refratária e Ph-.

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 recidivada ou refratária cromossomo Ph-, os protocolos para o manejo deste grupo de pacientes são heterogêneos. Desta forma, o comparador

selecionado será definido como QT. Em termos de custo, o comparador foi valorado através das Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) de códigos:

- 03.04.06.008-9 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT - 2ª LINHA (Figura 15);
- 03.04.06.009-7 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/ LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT 3ª LINHA (Figura 16);
- 03.04.06.010-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/MIELODISPLASIA/ LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT - 4ª LINHA (Figura 17).

Cabe ressaltar que os dados utilizados para modelar a eficácia do comparador basearam-se no tratamento padrão utilizado no estudo TOWER, onde os investigadores poderiam selecionar um dos seguintes regimes de tratamento: FLAG ± antraciclina, dexametasona + citarabina em alta dose, metotrexato em alta dose ou clofarabina. (10) Estes regimes foram considerados por especialistas como representativos da realidade do SUS.

Figura 15. Descrição do procedimento 03.04.06.008-9.

Procedimento

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

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: Médio 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\$ 1.400,00

Serviço Hospitalar: R\$ 0,00

Total Ambulatorial: R\$ 1.400,00

Serviço Profissional: R\$ 0,00

Total Hospitalar: R\$ 0,00

Descrição

Descrição	CID	CBO	Leito	Serviço Classificação	Habilitação	Redes	Origem	Regim Candidatura	Renases	TU/S
QUIMIOTERAPIA CURATIVA DE 1ª RECAIDA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA LINFOMA NÃO HODGKIN LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA NÃO HODGKIN TIPO BURKITT - INCLUI OS ANTIBIÓTICOS PROFILÁTICOS E TERAPÊUTICOS E A QUIMIOTERAPIA INTRA-TECAL.										

Fonte: SIGTAP, 2024. (66)

CONFIDENCIAL

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

85

Figura 16. Descrição do procedimento 03.04.06.009-7.

Procedimento

Procedimento: 03.04.06.009-7 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/ LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT 3ª LINHA

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\$ 830,52

Serviço Hospitalar: R\$ 0,00

Total Ambulatorial: R\$ 830,52

Serviço Profissional: R\$ 0,00

Total Hospitalar: R\$ 0,00

Descrição

CID

CSO

Leito

Serviço Classificação

Habilitação

Redes

Oriem

Regia Condicionada

Renases

TUSS

Descrição

QUIMIOTERAPIA CURATIVA DE 2ª RECAÍDA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA /LINFOMA NAO HODGKIN LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA NAO HODGHIN TIPO BURKITT - INCLUIDO OS ANTIBIÓTICOS PROFILÁTICOS E TERAPÊUTICOS E A QUIMIOTERAPIA INTRA-TECAL

Fonte: SIGTAP, 2024. (66)

Figura 17. Descrição do procedimento 03.04.06.010-0.

CONFIDENCIAL

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

86

Procedimento

Procedimento:

03.04.06.010-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/MIELODISPLASIA/LINFOMA LINFOLÁSTICO/LINFOMA DE BURKITT - 4ª LINHA

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\$ 427,50

Serviço Hospitalar:

R\$ 0,00

Total Ambulatorial:

R\$ 427,50

Serviço Profissional:

R\$ 0,00

Total Hospitalar:

R\$ 0,00

Descrição

CID

CBO

Idade

Serviço Classificação

Habilitação

Redes

Origem

Regra Condicionada

Renúncias

TU/SIS

Descrição

QUIMIOTERAPIA CURATIVA DE 3ª RECAIDA DE LEUCEMIA AGUDA/MIELODISPLASIA/LINFOMA NÃO HODGKIN LINFOLÁSTICO/LINFOMA NÃO HODGKIN TIPO BURKITT - INCLUIDO OS ANTIBIÓTICOS PROFIÁTICOS E TERAPÊUTICOS E A QUIMIOTERAPIA INTRA-TECAL

Fonte: SIGTAP, 2024. (66)

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 QT, internação para infusão do tratamento, 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 dos pacientes adultos com LLA de células B recidivada ou refratária Ph-, sob a perspectiva do SUS.

O modelo conta com quatro estados de saúde mutuamente exclusivos:

- **Inicial (pré-resposta):** estado onde os pacientes iniciam o modelo e onde permanecem por 12 semanas (saíndo apenas por morte). Na 12ª semana os pacientes são avaliados quanto a resposta ao tratamento e passam para os estados de saúde “Respondedores” ou “Refratário/recidivado”;
- **Respondedores:** pacientes que apresentaram resposta ao tratamento. Os pacientes permanecem neste estado de saúde até a progressão ou morte;
- **Refratário/recidivado:** pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento após 12 semanas e aqueles que progrediram a partir do estado de saúde “Respondedores” permanecem neste estado 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 3 estados mencionados.

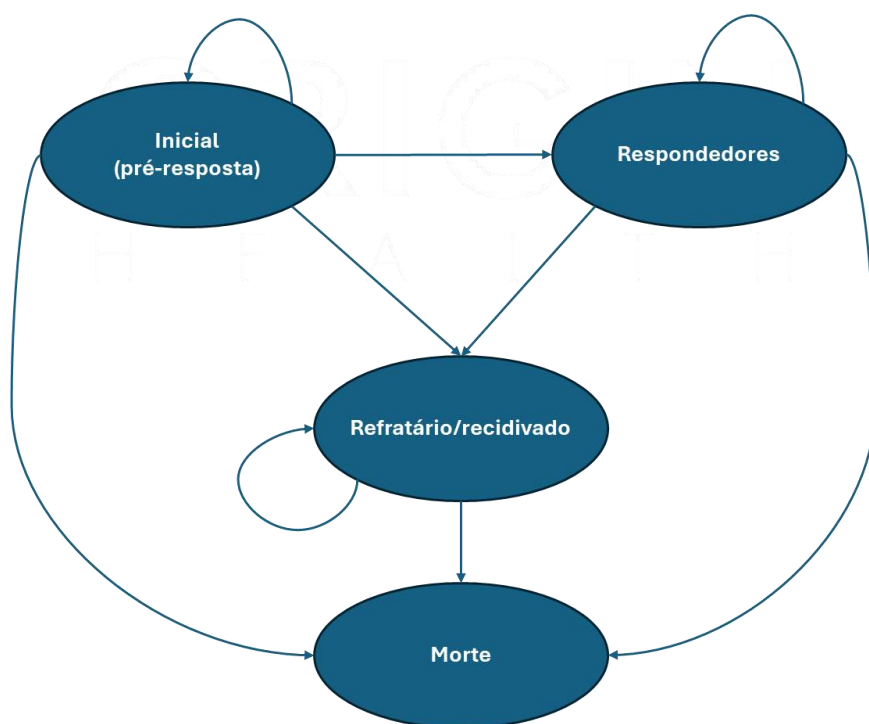
Os parâmetros de efetividade utilizados no modelo econômico são baseados naqueles do estudo TOWER, tanto para a intervenção (blinatumomabe), quanto para o comparador (QT). (10) As probabilidades de resposta ao tratamento foram estimadas a partir da proporção de pacientes que atingiram remissão completa em 12 semanas após o início do tratamento. A proporção de pacientes no estado “Refratário/recidivado” baseia-se na proporção de não respondedores que permaneceram vivos ao final de 12 semanas e o complementar da proporção de pacientes em SLE entre os respondedores. Os pacientes no estado de saúde “Respondedores” têm sua proporção definida com base nos dados de SLE do estudo TOWER,

com o tempo para o evento calculado a partir da data de atingimento da remissão completa, entre os pacientes respondedores em 12 semanas. A distribuição de pacientes em SLE e os pacientes que permanecem vivos (independente de resposta) foi parametrizada a partir de funções de sobrevivência, onde a escolhida foi aquela que apresentou melhor ajuste às respectivas curvas de Kaplan-Meier (KM).

Cada estado de saúde recebeu custos e valores de utilidade adequados e ponderados pela distribuição de pacientes em cada estado e ciclo do modelo. O modelo conta com ciclos semanais.

A Figura 18 apresenta a representação esquemática do modelo

Figura 18. Representação esquemática do modelo.



Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

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

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. (64)

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 TOWER. (10) Já os dados antropométricos (peso e superfície corporal) foram obtidos da Pesquisa Vigitel, de 2021 (Tabela 29). (67)

Tabela 29. Parâmetro demográficos e antropométricos.

Parâmetros	Valores	Referência
Idade média inicial	41 anos	(10)
Distribuição de homens	59%	(10)
Peso médio	71,26 kg	(67)
Superfície corporal	1,80 m ²	(67)

Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

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

Taxa de resposta

A taxa de resposta em 12 semanas foi obtida a partir do estudo TOWER, definida com remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta (Tabela 30).

Tabela 30. Resposta hematológica em 12 semanas.

Funções de sobrevivência	Blinatumomabe	QT
Taxa de resposta (IC 95%)	43,9% (37,9%-50,0%)	24,6% (17,6%-32,8%)

Fonte: Kantarjian, 2017. (10) QT: quimioterapia padrão; IC 95%: intervalo de confiança a 95%.

Sobrevida livre de eventos

A SLE, em pacientes respondedores, da coorte de pacientes observada 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 TOWER. (10)

As curvas de KM, para SLE, apresentadas no estudo foram ajustadas utilizando as seguintes funções paramétricas: log-normal, gamma generalizada, log-logística, F generalizada, Weibull, exponencial, Gompertz e exponencial por partes. As parametrizações foram feitas de forma restrita e sem restrição e considerando *splines* cúbicos para algumas das funções.

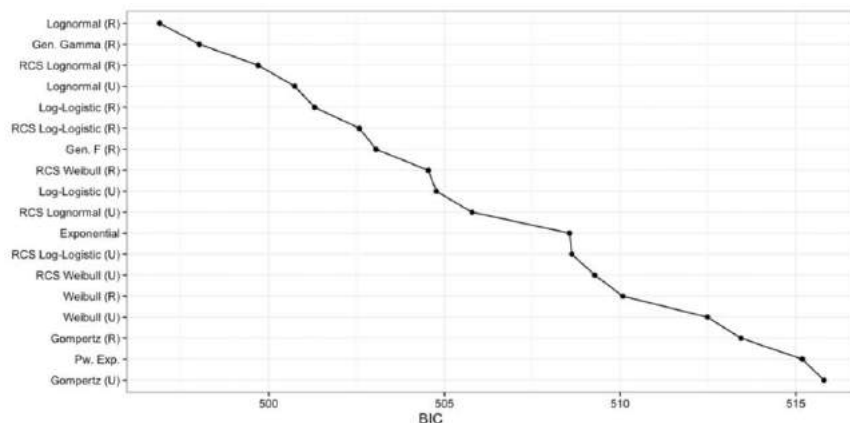
A seleção da curva de melhor ajuste foi definida através de inspeção visual (melhor ajuste visual a curva de KM do estudo), plausibilidade da projeção de longo prazo e melhor ajuste estatístico, definido pelo menor valor do escore *Bayesian Information Criteria* (BIC).

A Figura 19 apresenta os valores de BIC para as funções de sobrevivência utilizadas na parametrização das curvas de SLE entre os respondedores (independente de tratamento).

Figura 19. Escore BIC para o ajuste das curvas de SLE.

CONFIDENCIAL

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



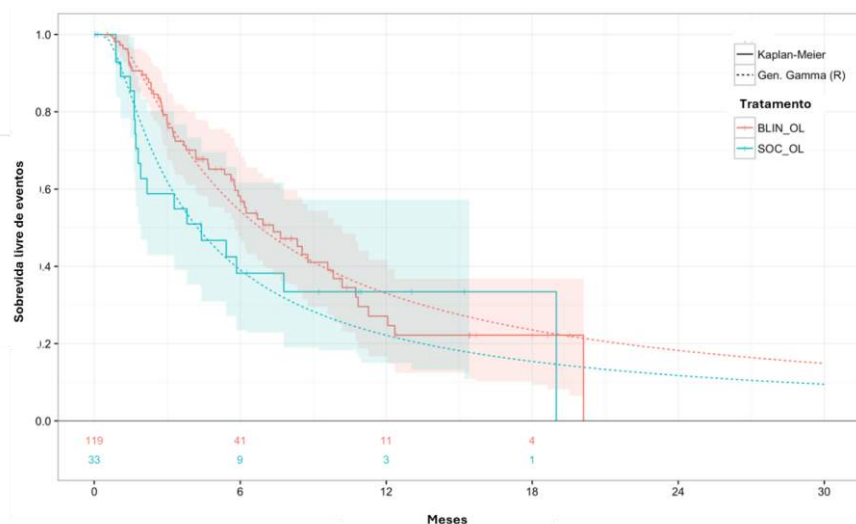
Fonte: Elaboração própria. R: restrito; U: não restrito; R: *Restricted cubic splines*; Gen: generalizada; Pw Exp: exponencial por partes.

A função gamma generalizada restrita foi selecionada para representar a SLE, em pacientes respondedores, para blinatumomabe e QT, por apresentar a melhor combinação de ajuste estatístico (segundo menor BIC), melhor ajuste por inspeção visual (Figura 20) e plausibilidade clínica.

Figura 20. Sobreposição das curvas de KM e gamma generalizada restrita (blinatumomabe e QT).

CONFIDENCIAL

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



Fonte: Elaboração própria. R: restrito; Gen: generalizada; BLIN_OL: blinatumomabe; SOC_OL: :quimioterapia padrão.

Sobrevida global

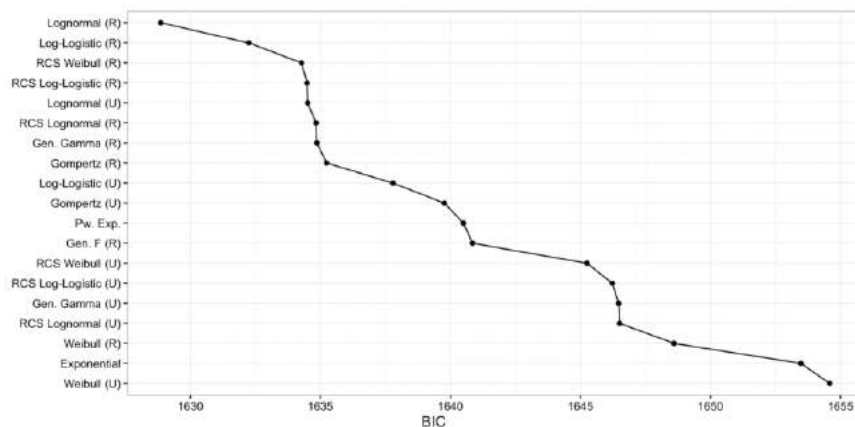
A mesma metodologia utilizada para a parametrização das curvas SLE, previamente descrita, foi utilizada para a parametrização das curvas de SG obtidas a partir do estudo TOWER. (10)

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

Figura 21. Escore BIC para o ajuste das curvas de SG.

CONFIDENCIAL

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



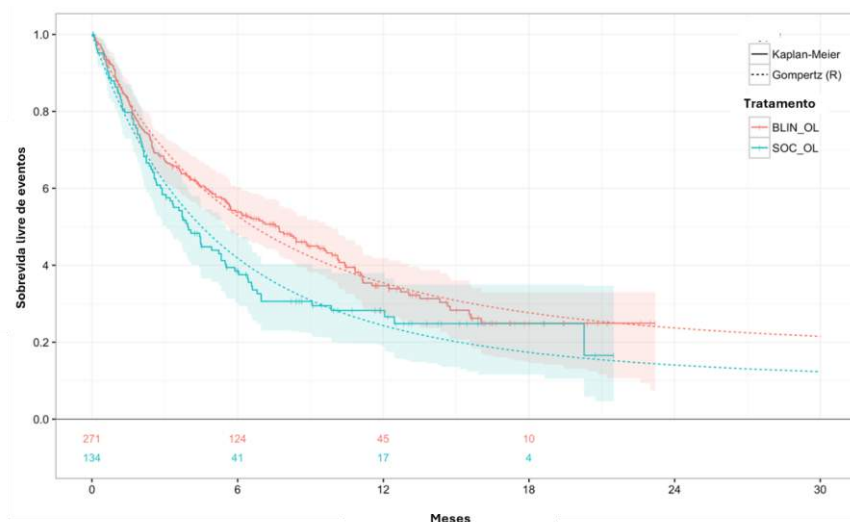
Fonte: Elaboração própria. R: restrito; U: não restrito; R: *Restricted cubic splines*; Gen: generalizada; Pw Exp: exponencial por partes.

A função Gompertz restrita foi selecionada, apesar de aparecer apenas como a oitava no *ranking* do BIC, por apresentar um ajuste visual praticamente perfeito para blinatumomabe, apesar de superestimar a sobrevida do comparador (pacientes tratados com QT) entre os meses 3 e 10, (Figura 22). Ainda, com base no critério estatístico, não é possível afirmar que há diferenças significativas entre os escores das curvas ranqueadas entre as posições 3 e 8. Além disso, quando comparado a uma coorte histórica (Study 20120310) as projeções feitas pelo modelo mostraram-se plausíveis com o observado em mundo real. Cabe ressaltar que o estudo mencionado representa o maior coorte de pacientes com LLA recidivada ou refratária, com tempo de acompanhamento superior ao do estudo TOWER e foi utilizado pelo EMA para avaliar a eficácia relativa de blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B recidivada ou refratária e Ph-. (68)

Figura 22. Sobreposição das curvas de KM e Gompertz restrita (blinatumomabe e QT).

CONFIDENCIAL

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



Fonte: Elaboração própria. R: restrito; Gen: generalizada; BLIN_OL: blinatumomabe; SOC_OL: :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 TOWER, através do instrumento EORTC QLQ-C30. Os resultados da análise de QVRS destes pacientes foi publicada em Topp *et al.*, 2018. (58) O instrumento EORTC QLQ-C30 é um questionário específico para pacientes com câncer e seu mapeamento para o EQ-5D foi feito através do algoritmo de Longworth *et al.*, 2014 (Tabela 31). (69)

Valores de utilidade específicos foram aplicados por tratamento e estado de saúde.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 31. Parâmetros de utilidade.

Estado de saúde	Blinatumomabe	QT
Inicial (pré-resposta)	0,672	0,578
Respondedores	0,726	0,671
Refratário/recidivado	0,593	0,539
Perda de utilidade no paciente terminal	-0,056	

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. (70) 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 23).

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

Figura 23. Descrição do procedimento 03.04.08.008-0.

CONFIDENCIAL

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

por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação. A terapia de manutenção pode ser administrada por até 4 ciclos adicionais seguindo o tratamento de consolidação. (41)

As doses consideradas são (para pacientes maiores de 45 kg): (41)

- **Indução (Ciclo 1):** 9 mcg/dia nos dias 1 a 7, seguido 28 mcg/dia nos dias 8 ao 28;
- **Indução (Ciclo 2):** 28 mcg/dia nos dias 1 ao 28;
- **Consolidação (Ciclos 3-5):** 28 mcg/dia nos dias 1 ao 28;
- **Manutenção (Ciclos 6-9):** 28 mcg/dia nos dias 1 ao 28.

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 sugere que apenas os primeiros 9 dias do primeiro ciclo de indução 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 24). 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 25). 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

Desta forma, o custo total de administração de blinatumomabe no SUS foi estimado em R\$ 21.557,16 por ciclo de tratamento.

Vale médio bruto, após o cancelamento de provisões			
Procedimento contábil em vigor em 31/12/2019 (R\$ mil, exceto ações) / (Ações em milhares)			
Período: 2017			
	Procedimento	Vale médio bruto	Ativo passivo
TOTAL		4.139,30	2,4
30/04/2019 INTERAGIR (30/04/2019) (R\$ mil) / (Ações em milhares)		4.396,30	2,4

Fonte: Histórico de Títulos - Sistema de Informações Integradas do SCS DI-15.5

Figura 25. Descrição do procedimento 03.04.07.009-2.

[illegible]

Custo da quimioterapia padrão

Para o cálculo do custo do comparador recorreu-se a média ponderada da proporção de pacientes iniciando o tratamento com cada um desses procedimentos no ano de 2023, conforme descrito na Tabela 33.

Tabela 33. Custo de tratamento com o comparador.

Linha de tratamento	Pacientes iniciando o tratamento (2023)	Proporção	Valor da APAC (mensal)
2ª linha	104	78,8%	R\$ 1.400,00
3ª linha	22	16,7%	R\$ 830,52
4ª linha	6	4,5%	R\$ 427,5
Custo ponderado (mensal)			R\$ 1.260,88

Fonte: elaboração própria.

O custo de administração, com paciente hospitalizado, foi determinado através do valor apresentado na Figura 24 (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 TOWER, onde os pacientes foram expostos a dois ciclos de blinatumomabe e um ciclo de QT. (10)

Custo do tratamento subsequente

No caso de progressão, os pacientes são submetidos a terapia de resgate. Este custo foi determinado a partir da média ponderada do valor de reembolso dos procedimentos 03.04.06.009-7 e 03.04.06.010-0, conforme a Tabela 34.

Tabela 34. Custo do tratamento de resgate.

Linha de tratamento	Pacientes iniciando o tratamento (2023)	Proporção	Valor da APAC (mensal)
3ª linha	22	78,57%	R\$ 830,52

CONFIDENCIAL

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

4ª linha	6	21,43%	R\$ 427,50
Custo ponderado (mensal)			R\$ 744,16

Fonte: elaboração própria.

Assim, determinou-se um valor mensal de R\$ 744,16 e estimou-se, a partir de dados do DATASUS, que os pacientes fazem, em média, 2,5 ciclos de tratamento. Além disso, com base em dados individuais dos pacientes incluídos no estudo TOWER, determinou-se que 29,36% 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 24,35% e 23,88% para pacientes tratados com blinatumomabe e QT, respectivamente. Estas proporções foram obtidas a partir de dados individuais dos pacientes incluídos no estudo TOWER.

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. (71)

CONFIDENCIAL

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

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 $\pm 20\%$ 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 35 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 35. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com LLA de células B recidivada ou refratária e Ph-
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

CONFIDENCIAL

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

Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir do estudo TOWER (10)
Estimativa dos custos	SIGTAP e Tabnet (66,71)
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 36.

Tabela 36. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Blinatumomabe	QT	Incremental
Custo total	R\$ 356.170	R\$ 37.154	R\$ 319.016
AVAQs	3,09	1,80	1,29
AVs	3,98	2,43	1,55
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	R\$ 247.718		
RCEI (R\$ / AV ganho)	R\$ 206.220		

Fonte: Elaboração própria. QT: quimioterapia padrão; 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\$ 248 mil e R\$ 206 mil para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com blinatumomabe foi de aproximadamente 1,5 ano.

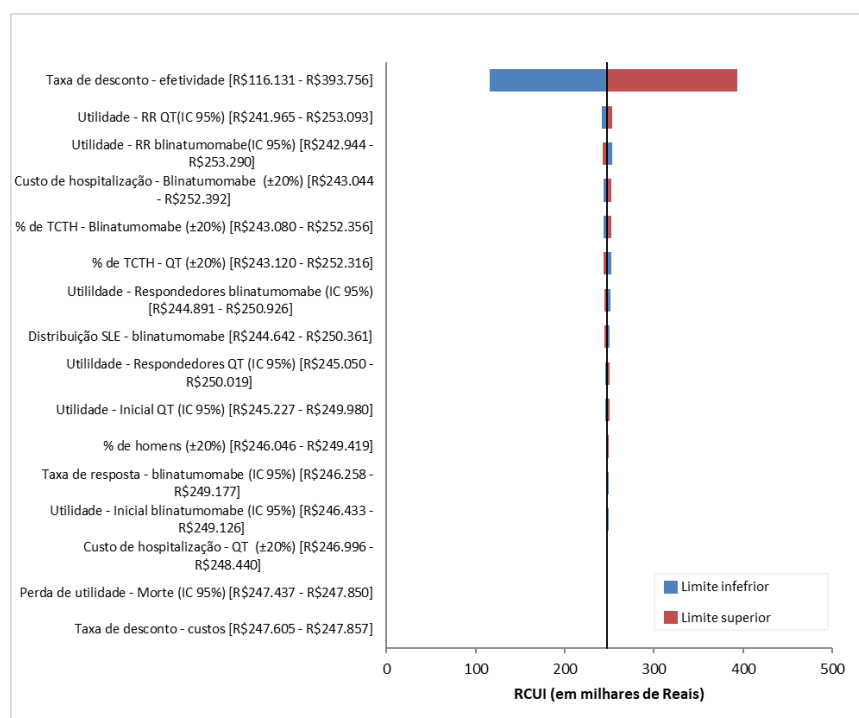
CONFIDENCIAL

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

6.4.2 Análise de sensibilidade determinística

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode visto no diagrama de tornado da Figura 26.

Figura 26. Análise de sensibilidade determinística – Diagrama de tornado.



Fonte: Elaboração própria.

O parâmetro de maior impacto nos resultados da análise foi a taxa de desconto aplicada aos desfechos, apresentando uma variação dos resultados entre R\$ 116 mil e R\$ 394 mil. Os parâmetros de utilidade para pacientes em tratamento com blinatumomabe ou QT vêm em seguida, porém, com intervalo de variação significativamente inferior ao da taxa de desconto (R\$ 242 mil – R\$ 253 mil). Os demais parâmetros apresentaram pouca influência sobre o resultado da avaliação econômica.

CONFIDENCIAL

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

6.4.3 Análise de sensibilidade probabilística

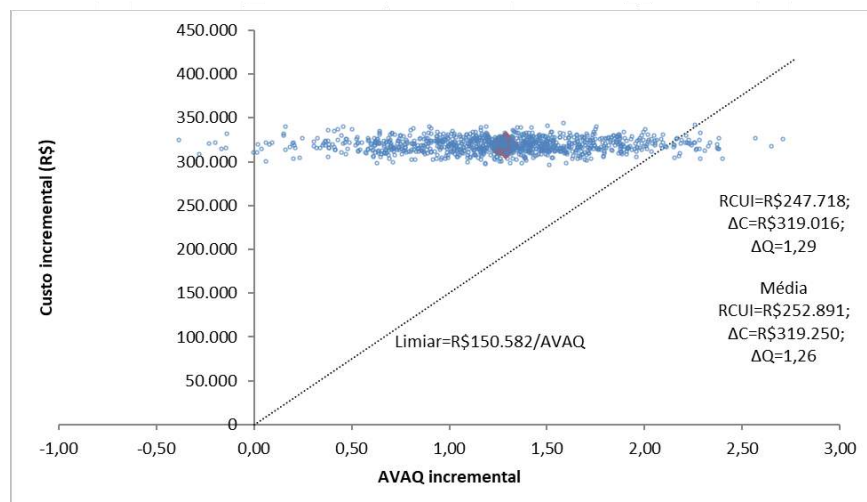
O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 27.

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.

Já a curva de aceitabilidade, da Figura 28, determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. De acordo com esta análise, um limite de disposição a pagar de aproximadamente R\$ 250 mil seria necessário para que a tecnologia possa ser considerada custo-efetiva.

Figura 27. Plano de custo-efetividade.

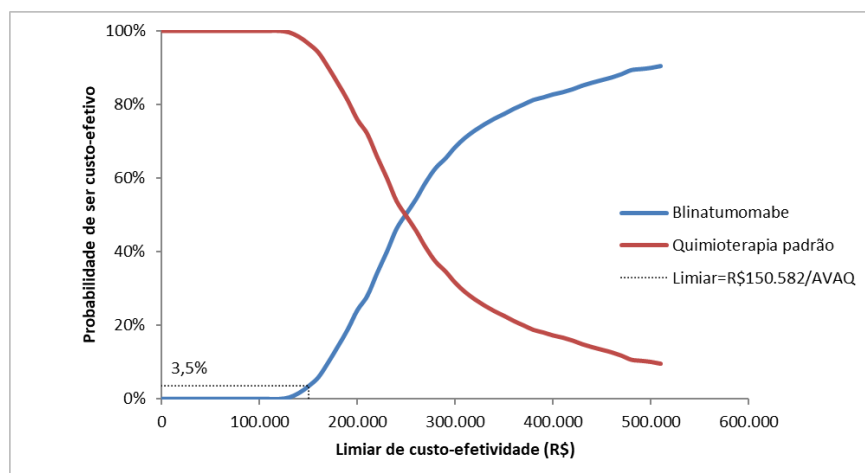


Fonte: Elaboração própria. RCUI: razão de custo-utilidade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

CONFIDENCIAL

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

Figura 28. Curva de aceitabilidade.



Fonte: Elaboração própria.

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso 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 BPh- e com doença recidivada ou refratária ao 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. (72)

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.

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. (72)

CONFIDENCIAL

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

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 os seguintes procedimentos:

- 03.04.06.008-9 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT - 2ª LINHA (Figura 15);
- 03.04.06.009-7 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/ LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT 3ª LINHA (Figura 16);
- 03.04.06.010-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/MIELODISPLASIA/ LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT - 4ª LINHA (Figura 17).

Os dados foram levantados para todo o período disponível (2008 a 2023). No entanto, para a projeção, optou-se por utilizar apenas os últimos 6 anos disponíveis (2018 a 2023) para evitar vieses relacionados a uma série temporal tão longa.

A Tabela 37 apresenta os dados históricos de pacientes adultos com LLA e com doença recidivada ou refratária entre os anos de 2018 e 2023. 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 15).

Tabela 37. Dados históricos (2018-2023): Pacientes iniciando o tratamento em 2ª linha.

Desfechos	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes iniciando o tratamento	133	156	155	114	118	132
Projeção populacional (19 anos ou mais)	150.996.754	153.083.534	155.079.778	156.921.269	158.682.937	160.384.382

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez que o número de pacientes iniciando tratamento com LLA recidivado ou refratário não apresentou um padrão de evolução constante, a estimativa do número de pacientes iniciando tratamento no período de interesse (2025-2029) se deu a partir da aplicação do crescimento populacional médio no período aplicado ao número médio de novos pacientes ao ano, para 2025. Já para os anos subsequentes, aplicou-se a taxa de crescimento média ao número de pacientes do ano anterior.

É importante ressaltar que 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 38. Projeção da população elegível.

Parâmetros	Valores	2025	2026	2027	2028	2029
Média do crescimento populacional no período	-			1,008		
Pacientes com LLA RR	135	136	137	138	139	140
Pacientes com LLA de células B ¹	78%	106	107	108	109	110
Pacientes com LLA de células B ² precursoras	93%	99	99	100	101	102
LLA de células B precursoras PH- ²	77%	76	76	77	78	78
População elegível	-	76	76	77	78	78

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

CONFIDENCIAL

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

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 20% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação, e aumenta sua participação gradativamente até atingir 50% no quinto ano (Tabela 39). Conforme descrito na parte clínica desse dossiê, pacientes adultos com LLA de células B recidivado/refratário possuem pior prognóstico (8,37) muitas vezes em condições clínicas que refletem em baixos benefícios ao tratamento. Assim, devido à gravidade da doença, nem todos os pacientes com esse perfil receberiam a indicação de Blincyto® conforme opinião de especialistas, justificando uma participação de até 50% proposta nesse modelo. Vale ressaltar, que trata-se de uma estimativa hipotética, assim, cenários de maior e menor participação de mercado foram avaliadas em análise de sensibilidade.

A Tabela 40 apresenta o número de pacientes tratados com blinatumomabe e QT, conforme a participação de mercado proposta.

Tabela 39. Participação de mercado.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Blinatumomabe	20%	30%	40%	45%	50%
Quimioterapia padrão	80%	70%	60%	55%	50%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 40. Número de pacientes tratados com blinatumomabe e QT, conforme a participação de mercado proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Blinatumomabe	15	23	31	35	39
Quimioterapia padrão	61	53	46	43	39

Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

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

7.2.6 Custos

Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. 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 41 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador.

Tabela 41. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento.

Tratamento	Blinatumomabe	Quimioterapia padrão
Custo de tratamento	R\$ 355.398	R\$ 35.978

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 42);
- **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 42. Cenários de participação de mercado de blinatumomabe no SUS.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Menor participação	10%	15%	20%	23%	25%
Maior participação	50%	60%	70%	80%	90%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 43 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 43. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária
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 44 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de blinatumomabe conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 44. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Projetado	2.734.297	2.734.297	2.770.275	2.806.252	2.806.252	13.851.373
Referência	7.525.601	10.080.963	12.672.303	13.985.962	15.263.643	59.528.473

CONFIDENCIAL

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

Incremental	4.791.304	7.346.667	9.902.029	11.179.710	12.457.391	45.677.100
--------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no cenário base, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 5 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 12 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 46 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 45 apresenta o impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, para os limites inferior e superior de cada parâmetro avaliado.

Tabela 45. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 42)	22.998.260	86.243.476
Taxa de Pacientes Ph- (69%-85%)*	41.844.057	50.468.405

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\$ 23 milhões e R\$ 86 milhões acumulados em 5 anos.

CONFIDENCIAL

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

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 recidivada ou refratária Ph-. Foram incluídos oito artigos que reportaram resultados do ECR TOWER e suas análises adicionais. (10,57–63)

Na análise primária do ECR TOWER, blinatumomabe levou a redução de risco de morte em 29% comparado à quimioterapia. Os resultados para os desfechos SLE e taxa de remissão também favoreceram significativamente blinatumomabe em relação à quimioterapia. Além disso, a mediana de duração da remissão e a proporção de pacientes com DRM negativa foram numericamente maiores com blinatumomabe que com o comparador. (10)

Na análise de QVRS, os pacientes do grupo blinatumomabe tiveram variações positivas ou estabilização a partir do *baseline* até o ciclo um para os escores do estado de saúde global, escalas funcionais e de sintomas. Já para a quimioterapia observou-se piora em todos os escores, apresentando uma variação próxima ou acima do limite de dez pontos para deterioração. Além disso, o risco de apresentar maior tempo até deterioração clinicamente importante na QVRS ou óbito foi significativamente maior com blinatumomabe que com o comparador. A variação da média dos mínimos quadrados entre blinatumomabe e quimioterapia foi ≥ 5 pontos, o que indica diferença clinicamente importante entre as terapias, favorecendo blinatumomabe. (58) Destaca-se que o benefício de blinatumomabe em termos de SG frente a quimioterapia foi mantido nos subgrupos em primeira terapia de resgate e em segunda terapia de resgate ou posterior (benefício apenas numérico, o que pode ser justificado por se tratar de uma análise de subgrupo com tamanho amostral reduzido) e em pacientes que receberam consolidação e manutenção com blinatumomabe comparado a quem não recebeu (benefício numérico). (59–61) Adicionalmente, blinatumomabe levou à mielossupressão apenas transitória, não se manifestando de forma persistente e com resultados em subgrupo de pacientes com perfil *Ph-like* em análise post hoc consistentes com a amostra total. (62,63)

Por fim, em relação a segurança, blinatumomabe e quimioterapia apresentaram frequências similares de EAs. Entretanto a proporção de EAs fatais relacionados à quimioterapia foi maior que no grupo blinatumomabe. (10) Na análise exploratória de segurança, o blinatumomabe mostrou um perfil de segurança bem tolerado em comparação com a quimioterapia. No braço do blinatumomabe, a maioria dos EAs ocorreu durante o ciclo um reduzindo nos ciclos

subsequentes. A taxa de EAs de qualquer grau, EAs de grau ≥ 3 e EAs fatais ajustadas pela exposição ao tratamento foram significativamente menores para o grupo blinatumomabe *versus* o grupo quimioterapia. (57)

Destaca-se que, a LLA de células B recidivada ou refratária em adultos é uma doença muito agressiva, com prognóstico ruim, impactando negativamente a qualidade de vida. (1,5,19,20,33–35,37) Ademais, não há PCDT que apresente tecnologias eficazes e seguras para esses pacientes no SUS. Assim, de forma geral, os dados do estudo TOWER, demonstram que blinatumomabe apresenta ganhos em relação a SLE, SG, QVRS, remissão, com um bom perfil de segurança, corroborando para sanar uma necessidade médica não atendida para essa população.

Ainda vale ressaltar que, apesar de populações diferentes, blinatumomabe na indicação de pacientes em primeira recidiva de alto risco (29) foi aprovado por unanimidade por este comitê, resultando não somente numa nova oportunidade de tratamento para o paciente, mas na formatação de uma nova diretriz, já sendo um medicamento para tratamento oncológico balizado por uma PCDT e não mais uma DDT. O fato de não existir protocolos para pacientes adultos Ph- ressalta a discrepância de tratamento entre as populações com a mesma doença, salientando-se que já há tratamentos adequados e recomendados por *guidelines* internacionais para os pacientes com cromossomo Ph-. (8,9)

A avaliação econômica em saúde elaborada nesta submissão, baseou-se em um modelo de sobrevida particionado, parametrizado pelos resultados do estudo TOWER. (10) Os custos foram obtidos a partir de fontes disponíveis publicamente e adequadas a perspectiva do SUS. O modelo estimou um custo incremental de aproximadamente R\$ 319 mil e ganhos em AVAQ e AV de aproximadamente 1,29 e 1,55 ano, respectivamente. Estes resultados produziram uma RCUI de aproximadamente R\$ 248 mil por AVAQ ganho. Em relação ao impacto orçamentário, estimou-se uma população elegível de aproximadamente 76 pacientes, no primeiro ano após a incorporação, chegando a 78 pacientes iniciando o tratamento no quinto ano. Desta forma, estimou-se um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 5 milhões, no primeiro ano, chegando a R\$ 12 milhões no quinto ano, o que resulta em um impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 46 milhões. Este valor variou entre R\$ 23 e R\$ 866 milhões acumulados em 5 anos, o que pode ser considerado um impacto orçamentário de menor valor para a perspectiva do SUS. Um resumo dos resultados econômicos pode ser visto na Tabela 46.

Tabela 46. Resumo dos resultados econômicos.

Parâmetro	Valor
Preço proposto para incorporação	R\$ 8.280,90
Razão de custo-utilidade incremental (R\$ / AVAQ ganho)	R\$ 247.718
Pacientes tratados por ano com blinatumomabe	15 – 23 – 31 – 35 – 39
Impacto orçamentário incremental (acumulado em 5 anos)	R\$ 45.677.100

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

Vale ressaltar que também foi submetida a essa comissão a avaliação de blinatumomabe para o tratamento de pacientes com LLA de células B, Ph- com doença residual mínima positiva. Considerando que a jornada e as evidências positivas do tratamento com blinatumomabe neste grupo de pacientes impactariam potencialmente na redução do número de pacientes refratários ou recidivados, pode-se supor que os valores aqui apresentados também seriam positivamente impactados, trazendo menores impacto orçamentário no futuro.

Nesse cenário, conclui-se que Blincyto® (blinatumomabe) apresenta-se como uma terapia eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B recidivada ou refratária e Ph-, com ganhos em termos de sobrevida, remissão da doença e QVRS e com impacto ao orçamento manejável no contexto do SUS, considerando o número de pacientes bastante reduzido nestas condições.

CONFIDENCIAL

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

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 HM, 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. 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.
5. Gokbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016 Dec 1;101(12):1524–33.
6. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol.* 2005 Dec 12;84(12):792–5.
7. Maffini E, Saraceni F, Lanza F. Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Hematol Int.* 2019;
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute Lymphoblastic Leukaemia Version 4.2023. 2023. p. 152.
9. 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.
10. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(9):836–47.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Maribel R, Hernández M, Mara J. Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Leukemia. InTech;* 2013.
15. Marinescu EC, 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.

16. 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.
17. 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/aly1.html>
18. 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.
19. Orphanet. Orphanet - Acute lymphoblastic leukemia [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/513>
20. 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/>
21. 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>
22. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2023. 160 p.
23. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Ministério da Saúde (Brasil). [cited 2023 Jul 25]. Atlas On-line de Mortalidade. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>
24. 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.
25. Maribel R, Hernández M, Mara J. Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Leukemia*. InTech; 2013.
26. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA-SUS). 2024.
27. Pui CH, Relling M V., Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1535–48.
28. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet (London, England)*. 2008 Mar;371(9617):1030–43.

29. 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 N° 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.
30. Ministerio da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção Espacializada à Saúde. Portaria Conjunta n° 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.
31. 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.
32. 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.
33. Lepretre S, Touboul C, Flinois A, Kutikova L, Giannopoulou C, Makhloufi 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.
34. Lepretre S, Touboul C, Flinois A, Kutikova L, Makhloufi K, Chauny JV, 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.
35. 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.
36. Ito D, Feng C, Fu C, Kim C, Wu J, Dalton D, et al. Health Care Resource Utilization and Total Costs of Care for Adult Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States: A Retrospective Claims Analysis. *Clin Ther*. 2024 Jan;46(1):3–11.
37. 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.
38. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de ciência tecnologia e inovação e do complexo econômico-industrial da saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS N° 33, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023. 2023. p. 28.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA GM/MS N° 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.
40. ANVISA. Consultas - ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Blinicyto® (blinatumomabe) [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351769941201466/>

41. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Blincyto® (blinatumomabe) [Bula]. 2023. p. 34.
42. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency - Blincyto (blinatumomab). 2024.
43. US Food and Drug administration (FDA). 2024. [cited 2024 Mar 18]. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - BLINCYTO. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
44. 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.
45. 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=>
46. The Pharmaceutical Benefits Schemes (PBS). Public Summary Document - July 2016 PBAC Meeting - BLINATUMOMAB. 2016. p. 25.
47. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pan-Canadian oncology Drug Review Final Clinical guidance Report - Blinatumomabe (Blincyto) Resubmission for Acute Lymphoblastic Leukemia. 2017. p. 51.
48. Scottish Medicine Consortium (SMC). blinatumomab (Blincyto). 2016.
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. 2017.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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
54. 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.
55. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI

Manual for Evidence Synthesis. 2020.

56. 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, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
57. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2018;2(13):1522–31.
58. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood.* 2018;131(26):2906–14.
59. Dombret H, Topp MS, Schuh AC, Wei AH, Durrant S, Bacon CL, et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(9):2214–22.
60. Jabbour EJ, Gökbüget N, Kantarjian HM, Thomas X, Larson RA, Yoon SS, et al. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. *Cancer.* 2019;125(23):4181–92.
61. Rambaldi A, Huguet F, Zak P, Cannell P, Tran Q, Franklin J, et al. Blinatumomab consolidation and maintenance therapy in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2020;4(7):1518–25.
62. Kantarjian HM, Zugmaier G, Brüggemann M, Wood BL, Horst HA, Zeng Y, et al. Impact of Blinatumomab Treatment on Bone Marrow Function in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 9;13(22):5607.
63. Jabbour E, Patel K, Jain N, Duose D, Luthra R, Short NJ, et al. Impact of Philadelphia chromosome-like alterations on efficacy and safety of blinatumomab in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A post hoc analysis from the phase 3 TOWER study. *Am J Hematol.* 2021;96(10):E379–83.
64. 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.
65. 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.* 2022 Jan;25(1):10–31.
66. 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>
67. 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.

68. European Medicines Agency (EMA). Blincyto (blinatumomab). London; 2015. p. 1–3.
69. 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).
70. 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>
71. 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=>
72. 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.
73. Topp MS, Gökbüget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4134–40.
74. Topp MS, Gökbüget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57–66.
75. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, Grande Garcia C, Larson RA, Stelljes M, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2016 Jul 15;122(14):2178–85.
76. Proskorovsky I, Su Y, Fahrbach K, Vandendries E, Pagé V, Onyekwere U, et al. Indirect Treatment Comparison of Inotuzumab Ozogamicin Versus Blinatumomab for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Adv Ther*. 2019 Aug 28;36(8):2147–60.
77. Stein AS, Kantarjian H, Gökbüget N, Bargou R, Litzow MR, Rambaldi A, et al. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Aug;25(8):1498–504.
78. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol*. 2019 Jan 20;98(1):159–67.
79. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic

Leukemia. JAMA. 2021 Mar 2;325(9):833.

80. Topp MS, Stein AS, Gökbuget N, Horst H, Boissel N, Martinelli G, et al. Blinatumomab as first salvage versus second or later salvage in adults with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results of a pooled analysis. *Cancer Med*. 2021 Apr 18;10(8):2601–10.
81. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Stein AS, Dombret H, Chen Y, et al. Long-term survival of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Cancer*. 2021 Feb 15;127(4):554–9.
82. Wei AH, Ribera JM, Larson RA, Ritchie D, Ghobadi A, Chen Y, et al. Biomarkers associated with blinatumomab outcomes in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2021 Aug 4;35(8):2220–31.
83. Kobayashi Y, Oh I, Miyamoto T, Lee W, Iida H, Minami H, et al. Efficacy and safety of blinatumomab: Post hoc pooled analysis in Asian adults with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022 Jun 29;18(3):311–8.
84. Hogan LE, Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Bhatla T, et al. Children’s Oncology Group AALL1331: Phase III Trial of Blinatumomab in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Risk B-Cell ALL in First Relapse. *J Clin Oncol*. 2023 Sep 1;41(25):4118–29.
85. Zhou H, Yin Q, Jin J, Liu T, Cai Z, Jiang B, et al. Efficacy and safety of blinatumomab in Chinese adults with Ph-negative relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A multicenter open-label single-arm China registrational study. *Hematology*. 2022 Dec 31;27(1):917–27.
86. Liu H, Xi R, Mao D, Zhao X, Wu T. Efficacy and Safety of Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Mar;23(3):e139–49.
87. Shimazu Y, Kitawaki T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Pretreatment blast-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker for CD19/CD3-bispecific T cell-engaging antibodies (blinatumomab) treatment against relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Immunol Immunother*. 2023 Nov 7;72(11):3861–5.
88. Brasil. Ministério da Saúde. Ações de Educação em Doenças Raras [Internet]. [cited 2023 Jul 19]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educacao-em-doencas-raras>
89. 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.
90. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, 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.
91. 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.

Blinicyto®

34

DATE OF PREPARATION: 16/04/2016/0012.03.04/0016

PLADA X 0.5 ML.

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

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

Commented [LMA4]: Amgen: inserir PDF.

Commented [LF5R4]: Incluída a tabela.

Amgen: Validar

CONFIDENCIAL

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

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.

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (52), que, conforme apresentado na Figura 29, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

No ECR TOWER (10,57–63), o risco de viés foi considerado alto. Os principais motivos foi por se tratar de um estudo aberto, em que o conhecimento das intervenções pode ter enviesado o manejo dos pacientes e alguns dos desfechos mais subjetivos, como segurança, SLE, QVRS e duração da remissão. Além disso, houve perda de seguimento importante, o que pode ter causado um potencial viés de atrito.

Figura 29. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.



Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (52) SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de evento; DRM: doença residual mínima; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

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. Topp <i>et al.</i>	2014	(73)	Estudo de fase II
2. Topp <i>et al.</i>	2015	(74)	Estudo de fase II
3. Kantarjian <i>et al.</i>	2016	(75)	Estudo de fase II
4. Proskorovsky <i>et al.</i>	2019	(76)	Comparador. O comparador só possui registro no Brasil para população com CD22 positivo
5. Stein <i>et al.</i>	2019	(77)	Estudo de fase II
6. Stein <i>et al.</i>	2019	(78)	Estudo de fase II
7. Brown <i>et al.</i>	2021	(79)	População. Estudo que inclui pacientes pediátricos
8. Topp <i>et al.</i>	2021	(80)	Estudo de fase II
9. Topp <i>et al.</i>	2021	(81)	Estudo de fase II
10. Wei <i>et al.</i>	2021	(82)	Desfechos não estão de acordo com a PICO
11. Kobayashi <i>et al.</i>	2022	(83)	Inclui estudo de fase I
12. Hogan <i>et al.</i>	2023	(84)	População. Estudo que inclui pacientes pediátricos
13. Zhou <i>et al.</i>	2022	(85)	Estudo não randomizado
14. Liu <i>et al.</i>	2023	(86)	Inclui estudos observacionais
15. Shimazu <i>et al.</i>	2023	(87)	Desfechos não estão de acordo com a PICO

CONFIDENCIAL

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

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	
SG							
1	ensaios clínicos	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Remissão completa							
1	ensaios clínicos	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
SLE							
1	ensaios clínicos	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
DRM							
1	ensaios clínicos	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Duração da remissão							
1	ensaios clínicos	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
QVRS							
1	ensaios clínicos	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
1	ensaios clínicos	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de evento; DRM: doença residual mínima; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 7. MICROCUSTEIO TCTH

Transplante de células tronco hematopoéticas						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
PRÉ-PROCEDIMENTO						
Identificacao de doador aparentado de celulas-tronco hematopoeticas 1a fase (por doador tipado)	100%	5	R\$ 150,00	R\$ 750,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.002-5
Identificacao de doador aparentado de celulas-tronco hematopoeticas 2a fase (por doador tipado)	100%	3	R\$ 225,00	R\$ 675,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.003-3
Identificacao de doador aparentado de celulas-tronco hematopoeticas 3a fase (por doador tipado)	100%	1	R\$ 650,00	R\$ 650,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.004-1
Identificacao de doador nao aparentado de celulas-tronco hematopoeticas 1a fase (por doador tipado)	100%	3	R\$ 375,00	R\$ 1.125,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.005-0
Identificacao de doador nao aparentado de celulas-tronco hematopoeticas 2a fase (por doador tipado)	100%	1	R\$ 650,00	R\$ 650,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.006-8
Identificacao de doador voluntario de celula troncohematopoetica cadastrados no redome/inca - complementacao da 1ª fase	100%	1	R\$ 225,00	R\$ 225,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.007-6
Identificacao de doador voluntario de celulas tronco hematopoetica de doadores cadastrados no redome/inca- complementacao da 2ª fase	100%	1	R\$ 150,00	R\$ 150,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.008-4
Identificacao de doadores de celulas de medula ossea ou de outros precursores hematopoeticos - 3ª fase	100%	1	R\$ 1.300,00	R\$ 1.300,00	SIGTAP 02/2024	05.01.01.009-2
Identificacao de receptor de celulas-tronco hematopoeticas 1a fase	100%	1	R\$ 375,00	R\$ 375,00	SIGTAP 02/2024	05.01.02.001-2
Identificacao de receptor de celulas-tronco hematopoeticas 2a fase	100%	1	R\$ 650,00	R\$ 650,00	SIGTAP 02/2024	05.01.02.002-0
Identificacao de receptor de celulas de medula ossea ou de outros precursores hematopoeticos - 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 - blinatumomabe (IC 95%)	0,439	0,379	0,5	Beta
Distribuição SLE - blinatumomabe	ITT EFS Blincyto Gamma	ITT EFS Blincyto Gamma (95% Lower)	ITT EFS Blincyto Gamma (95% Upper)	-
Distribuição SG - blinatumomabe	ITT OS Blincyto Gompertz	ITT OS Blincyto Gompertz (95% Lower)	ITT OS Blincyto Gompertz (95% Upper)	-
Utilidade - Inicial blinatumomabe (IC 95%)	0,672	0,635	0,706	Betat
Utilidade - Respondedores blinatumomabe (IC 95%)	0,726	0,686	0,762	Beta
Utilidade - RR blinatumomabe(IC 95%)	0,593	0,527	0,652	Betat
Utilidade - Inicial QT (IC 95%)	0,578	0,508	0,640	Beta
Utilidade - Respondedores QT (IC 95%)	0,671	0,590	0,740	Beta
Utilidade - RR QT(IC 95%)	0,539	0,464	0,605	Beta
Perda de utilidade - Morte (IC 95%)	0,056	0,017	0,139	Beta
Taxa de desconto - efetividade	0,050	0,000	0,100	Beta
Taxa de desconto - custos	0,050	0,000	0,100	Beta
% de homens (±20%)	0,590	0,47	0,71	Betat
Custo de hospitalização - QT (±20%)	4389,300	3511,44	5267,16	Log-normal
Custo de hospitalização - Blinatumomabe (±20%)	21577,162	17261,73	25892,59	Log-normal
% de TCTH - Blinatumomabe (±20%)	0,244	0,195	0,292	Beta
% de TCTH - QT (±20%)	0,239	0,191	0,287	Beta