

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Novembro/2022

Protocolo de Uso do Blinatumomabe para
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada
Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto
Risco

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo de Uso do Blinatumomabe para
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B
Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva
Medular de Alto Risco

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, o Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporações de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do Protocolo de Uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 51, de 1º de junho de 2022, que incorporou o blinatumomabe no SUS. Este Protocolo apresenta os critérios para início e continuação do uso do medicamento, bem como as instruções para cálculo de dose e preparo do blinatumomabe.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 12ª Reunião Extraordinária do Plenário, realizada no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo de Uso.

ANEXO

PROTOCOLO DE USO DO BLINATUMOMABE PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA RECIDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO

1. INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna comum na infância, classificada em 20 subtipos que variam de acordo com a idade de aparecimento e com os distintos perfis de expressão gênica ^{1,2}. A LLA é responsável por 25% dos cânceres infantis ¹.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), são esperados 10.810 novos casos de leucemia no Brasil na população infantil, adolescente e adulta, para cada ano do triênio 2020-2022, sendo 5.920, em homens e 4.890, em mulheres ³. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,55 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres ^{3,4}. A respeito da LLA infantil, estudos demonstram que a doença se desenvolve mais frequentemente em meninos do que em meninas (relação homem:mulher 55% a 45%) ⁵.

A leucemia linfoblástica aguda B derivada (LLA-B) é o tipo mais comum de LLA (85%), caracterizada pela proliferação clonal anômala de células precursoras linfoides B e pela predominância em pacientes pediátricos ⁶⁻⁸. O Quadro 1 apresenta a classificação da LLA-B.

Quadro 1 - Classificação de Leucemia Linfoblástica Aguda B

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, sem outra especificação
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, com anormalidades genéticas recorrentes - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com hipodiploidia - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com hiperdiploidia - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1] - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(v11q23)[rearranjo MLL] - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(12;21)(p13;q22)[ETV6-RUNX1] - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(1;19)(q23;p13.3)[TCF3-PBX1] - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(5;14)(q31;q32)[IL3-IGH] - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com amplificação intracromossômica do cromossomo 21 (iAMP21) b - Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com translocações envolvendo tirosina

quinase ou receptores de citocinas ('BCR-ABL1) b

As alterações e translocações cromossômicas envolvidas fornecem informações sobre a patogênese da LLA-B. As translocações comuns em crianças com a doença incluem t(12;21) [ETV6-RUNX1], presente em 25% da população; t(1;19) [TCF3-PBX1], presente em 5% dos casos; t(9;11) [BCR- ABL1] em 3%; e translocações envolvendo o gene KMT2A (*MLL gene - leucemia mieloide/linfóide ou de linhagem mista*), com vários genes parceiros de fusão, presente em 5% dos casos ¹. A LLA-B tipo cromossomo Filadélfia positivo é responsável por 15 a 30% dos casos de LLA-B. Em crianças com idade avançada e adolescentes, a presença do cromossomo Filadélfia está associada a altas taxas de falha do tratamento convencional e recaídas ⁹. Vários fatores genéticos, mais proeminentemente a Síndrome de Down, estão associados a um risco aumentado de LLA, mas a maioria dos pacientes não têm fatores hereditários conhecidos ^{10,11}.

De acordo com Stephen e colaboradores (2015), a idade do paciente e a contagem inicial de leucócitos são preditivas de resposta ao tratamento da LLA. Pacientes com idade mais avançada ou maior contagem de leucócitos podem ter pior prognóstico. Um consenso de especialistas definiu a recidiva como de “risco padrão”, em pacientes com idade de 1 a 10 anos e contagem inicial de leucócitos inferior a 50.000 células/mm³, e recidiva de “alto risco”, em pacientes com idade acima de 10 anos, contagem inicial de leucócitos igual ou maior a 50.000 células/mm³ ou ambos ^{12,13}. Crianças menores de 1 ano são um subgrupo especial de pacientes com piores desfechos ¹⁴.

Este Protocolo visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da LLA-B derivada, com cromossomo Filadélfia negativo, em primeira recidiva de alto risco, em crianças e adolescentes.

2. METODOLOGIA

A elaboração deste Protocolo de Uso teve como base os resultados advindos da busca bibliográfica realizada na plataforma PubMed/Medline e do Relatório de Recomendação nº 725, de maio de 2022. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 2.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda
- C83.5 - Linfoma linfoblástico

NOTA: A LLA e o linfoma linfoblástico (LLb) são entidades nosológicas equivalentes, diferenciando-se somente pelo local primário da doença e sua forma de apresentação.

4. DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica para pacientes em 1ª recidiva compreende:

- Biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular "seco" e em caso de quantidade de blastos insuficientes no sangue periférico para proceder-se à imunofenotipagem;
- Identificação do cromossomo Filadélfia no sangue periférico ou na medula óssea por exame de citogenética convencional ou FISH ^{15,16};
- Imunofenotipagem das células blásticas do sangue periférico, medula óssea ou líquido (o perfil antigênico típico é CD10+, CD19+ e TdT+, com expressão mais frequente dos marcadores mieloides CD13 e CD33) ¹⁷.

O prognóstico para pacientes que sofreram recidiva depende do tempo entre o diagnóstico e a recidiva, do local da recidiva e de características citogenéticas e imunofenotípicas ¹. De acordo com essas características, as recidivas são classificadas em risco padrão (RP) ou alto risco (AR) ¹⁸. O Quadro 2 apresenta os critérios considerados na classificação de risco da recidiva.

Quadro 2 - Definição do tempo até recidiva conforme IntReALL.

Tempo	Depois do diagnóstico primário	Depois de completar a terapia primária
Muito precoce	< 18 meses	-
Precoce	> 18 meses	< 6 meses
Tardio	-	> 6 meses

Fonte: Adaptado de Amgen, 2022.

O Quadro 3 apresenta a classificação de risco da recidiva contemplando tempo, local e imunofenótipo.

Quadro 3 - Classificação de risco de recidiva segundo o grupo estudo Berlin-Frankfurt-Münster - IBFM SG e o *International study for the treatment of childhood relapsed ALL* – IntReALL

Parâmetros	LOCAL DE RECIDIVA		TEMPO ATÉ RECIDIVA		
	Medula óssea	Extramedular	Muito precoce	Precoce	Tardio
MOI	✓ $\geq 25\%$ blastos	-	AR	AR	RP
EMI	-	✓	AR	RP	RP
EMI e MOI combinados	✓ $\geq 5\% < 25\%$ de blastos	✓	AR	RP	RP

Legenda: MOI – Medula óssea isolada; EMI – Extramedular isolada; AR – alto risco; RP – risco padrão

Fonte: Adaptado de Amgen, 2022.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem todos os critérios a seguir:

- Possuir idade até 18 anos de idade (19 anos incompletos);
- Ter diagnóstico inicial e de primeira recidiva por imunofenotipagem com confirmação da presença da linhagem linfóide e exclusão da linhagem mieloide. A origem da linhagem linfóide deve ser diferenciada entre as linhagens B (B derivada, marcadores CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5);
- Apresentar-se em primeira recidiva do tratamento para LLA-B, após tratamento de primeira linha com quimioterapia;

- Possuir estratificação de risco classificada como medular de alto risco, segundo o grupo de estudo Berlin-Frankfurt-Münster - IBFM SG e do *International Study for the Treatment of Childhood Relapsed ALL – IntReALL*;
- Ter realizado quimioterapia de indução, seguida por dois ciclos de consolidação;
- Pacientes cromossomo Filadélfia negativo.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que preencherem os critérios a seguir:

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

Nota: O tratamento de crianças e adolescentes diagnosticados com LLA cromossomo Filadélfia positivo deve ser realizado conforme as respectivas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.

7. CASOS ESPECIAIS

São considerados casos especiais pacientes nas seguintes situações:

- Gravidez: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do blinatumomabe em mulheres grávidas. O blinatumomabe se insere na categoria B para gravidez e, portanto, não há estudos adequados em mulheres e nem todos os desfechos relacionados à segurança foram avaliados em animais durante a gravidez. Assim, é necessário avaliar o comprometimento de adolescentes em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia antineoplásica.
- Amamentação: ainda não se sabe se o blinatumomabe pode ser excretado pelo leite materno durante a lactação. Lactantes em uso de blinatumomabe devem suspender a amamentação durante tratamento e por pelo menos 48 horas após o uso do medicamento.

- Imunização: não foi estudada a segurança da imunização com vacinas contendo vírus vivos durante ou após o uso do blinatumomabe. Não é recomendada a imunização com esse tipo de vacina pelo menos duas semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e até o retorno dos linfócitos B aos valores normais após o último ciclo do blinatumomabe.
- Histórico ou doença do SNC: há experiência limitada em pacientes com LLA ativa no sistema nervoso central (SNC) ou histórico de eventos neurológicos. Os pacientes com histórico ou presença de doença do SNC clinicamente relevante foram excluídos dos estudos clínicos.

8. TRATAMENTO

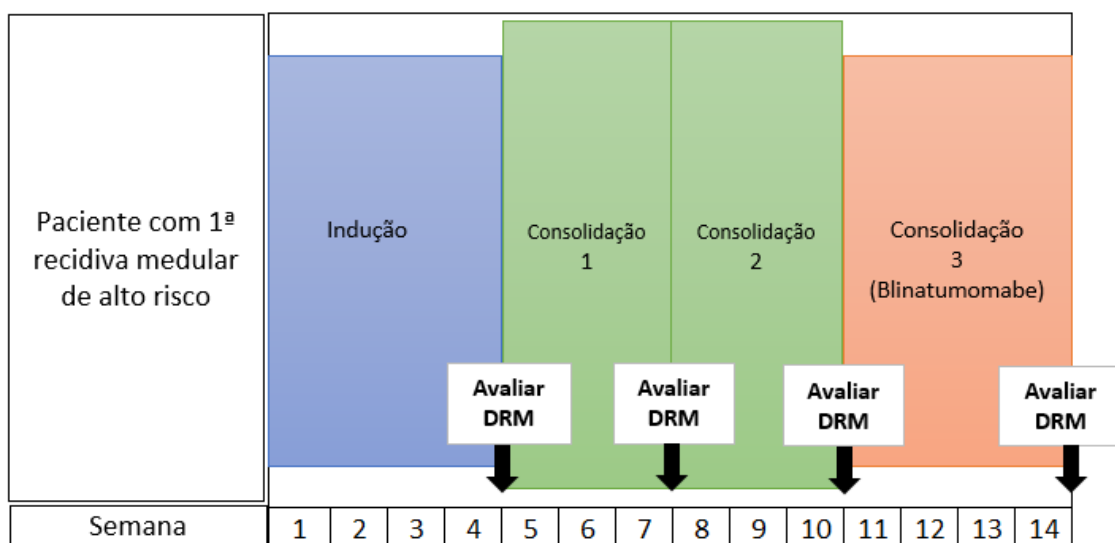
8.1. Quimioterapia

O tratamento de LLA-B é definido pelo protocolo terapêutico adotado no hospital.

Os regimes e as estratégias de resgate para pacientes com primeira recidiva de alto risco envolvem esquemas quimioterápicos que antecedem o tratamento com blinatumomabe. Para esses pacientes, deve ser administrada quimioterapia de indução e dois ciclos de consolidação. O blinatumomabe é utilizado no 3º ciclo de consolidação. A avaliação da doença residual mínima (DRM) é necessária para acompanhar a resposta ao tratamento de cada ciclo e para seguir com as etapas seguintes.

- 7ª semana - *no final do ciclo de indução* deve ser realizado o acompanhamento da DRM, considerando como nível mínimo de doença residual menos de 10^{-3} blastos na medula;
- 12ª e 17ª semanas - *no final do 1º e 2º ciclos de consolidação* respectivamente, deve ser realizado o acompanhamento da DRM, considerando como nível mínimo de doença residual menos de 10^{-3} blastos na medula.
- 20ª semana - *no final do 3º ciclo de consolidação* com blinatumomabe deverá ser realizado um novo acompanhamento, que consiste na verificação de DRM, definida como menos de 10^{-4} células blásticas (Figura 1).

Figura 1 - Esquema de tratamento para LLA-B derivada, 1ª recidiva medular de alto risco.



Fonte: Adaptado de Locatelli *et al.* (2021). Legenda: DRM: Doença residual mínima.

Os pacientes incluídos deverão ser registrados e acompanhados regularmente por um hospital especializado em oncologia e ter assinado o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

8.2. Tratamento com blinatumomabe

O blinatumomabe é uma molécula ativadora de células T com dois sítios específicos (BiTE®) que promove a ligação simultânea ao CD3 expresso na superfície das células T e ao CD19 expresso na superfície das células B^{18,19,20}. A atividade antitumoral da imunoterapia com blinatumomabe não é dependente das células T contendo um TCR específico ou de antígenos peptídicos apresentados pelas células cancerosas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) das células-alvo²⁰. O blinatumomabe atua como mediador para a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação, quanto as que estão em repouso. O blinatumomabe é associado à regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias e proliferação de células T, que resulta na eliminação de células CD19+²⁰.

8.2.1. Fármacos

Blinatumomabe: pó liofilizado para solução injetável contendo 38,5 mcg e 10 mL de solução estabilizante intravenosa (IV).

8.2.2. Esquema de administração

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

A dose a ser administrada varia e deve ser calculada de acordo com as características de cada paciente, conforme Quadro 4. Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg devem receber uma dose fixa. Já pacientes com peso menor que 45 kg devem receber dose calculada segundo sua área de superfície corporal (ASC) até o limite definido. O medicamento deve ser administrado sob infusão intravenosa contínua, à taxa de fluxo constante e em bomba de infusão contínua.

Quadro 4 - Dose recomendada de blinatumomabe para recidiva de LLA-B derivada, para o tratamento após 1ª recidiva de pacientes de alto risco.

CICLO	DIA	PACIENTE COM PESO MENOR QUE 45 kg	PACIENTE COM PESO MAIOR OU IGUAL A 45kg
3º Ciclo de consolidação	01 - 28	15 mcg/m ² /dia (não exceder 28 mcg/dia)	28 mcg/dia
	29 - 42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	

Fonte: Locatelli et al. (2020).

A administração deve ser realizada em ambiente hospitalar e a solução deve ser infundida em bomba de infusão contínua sob fluxo constante. A bomba de infusão deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e possuir alarme.

O blinatumomabe deve ser administrado por cateter com lúmen exclusivo. As bolsas de infusão devem ser infundidas durante tempos de infusão definidos (Quadro 5). Ao final da infusão, qualquer solução de blinatumomabe não utilizada no equipo ou bolsa de infusão deve ser descartada.

Quadro 5 - Taxas de infusão a serem programadas de acordo com o tempo de infusão

TEMPO DE INFUSÃO	TAXA DE INFUSÃO
10 mL/hora	24 horas
5 mL/hora	48 horas

3,3 mL/hora	72 horas
2,5 mL/hora	96 horas

Fonte: Amgen, 2022.

O paciente deve permanecer hospitalizado, pelo menos, nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo com blinatumomabe (3º ciclo de consolidação) ¹⁸. Além disso, durante o ciclo de administração do medicamento, o paciente deve ser acompanhado por um profissional de saúde.

A quimioterapia intratecal profilática é recomendada antes e durante a terapia com blinatumomabe, a fim de prevenir a recidiva de LLA no sistema nervoso central ^{18,21,22}.

Pré-medicação com 10 mg/m² de dexametasona (não exceda 20 mg), via oral ou intravenosa, 6 a 12 horas antes do início de blinatumomabe (Dia 1), seguido de pré-medicação com 5 mg/m² de dexametasona, via oral ou intravenosa, dentro de 30 minutos do início de blinatumomabe (Dia 1).

8.2.3. Preparo do medicamento

Todo o preparo do blinatumomabe, da reconstituição à administração, deve estar de acordo com as boas práticas vigentes, com especial atenção à assepsia, já que o medicamento não contém antimicrobianos.

Além do frasco que contém 38,5 mcg de blinatumomabe na forma de pó liofilizado para solução injetável, o medicamento contém um frasco com 10 mL de solução estabilizante intravenosa (IV). Esta solução não deve ser utilizada para reconstituir o blinatumomabe e sua função é garantir a estabilidade do medicamento na bolsa de infusão IV ²⁰.

Instruções para Reconstituição:

- 1) Adicionar 3 mL de água estéril para injetáveis sem conservantes ao longo das paredes do frasco. Não adicionar diretamente sobre o pó liofilizado.
- 2) Girar suavemente o conteúdo do frasco. Não agitar. Evitar formação de espuma em excesso.
- 3) A solução deve estar totalmente reconstituída, límpida a discretamente opalescente e de incolor a discretamente amarela. A solução não deve ser utilizada caso se apresente turva ou com precipitado.

4) O volume final após reconstituição será de 3,1 mL. A concentração final será de 12,5 mcg/mL. É importante utilizar esses valores para cálculo de dose e evitar subdose ou sobredose.

Preparo da bolsa de infusão:

- 1) Adicionar assepticamente 270 mL de cloreto de sódio 0,9% à bolsa de infusão IV vazia. Caso já esteja preenchida, o volume inicial deve ser ajustado para 270 mL, adicionando o que falta ou removendo o excesso de cloreto de sódio 0,9%.
- 2) Transferir assepticamente 5,5 mL da solução estabilizante IV à bolsa de infusão IV (com cloreto de sódio 0,9%). Misturar delicadamente a bolsa para evitar formação de espuma.
- 3) Transferir assepticamente o blinatumomabe reconstituído para a bolsa de infusão IV que contém a mistura cloreto de sódio 0,9% + solução estabilizante IV. Misturar delicadamente a bolsa para evitar formação de espuma.
- 4) Acoplar assepticamente o equipo de infusão compatível à bolsa (de infusão IV preenchida) com o filtro de linha estéril apirogênico e de baixa ligação a proteínas de 0,2 micra.
- 5) Remover o ar da bolsa. Não preencher o equipo com nenhuma outra solução, a não ser a solução contida dentro da bolsa.

8.2.4. Armazenamento e estabilidade

As condições de armazenamento e o tempo de estabilidade do blinatumomabe estão descritos no Quadro 6 ²⁰.

Quadro 6 - Condições de armazenamento e estabilidade

Solução	Temperatura	Estabilidade ¹
Conteúdo do frasco lacrado	Entre 2°C e 8°C	60 meses
Conteúdo do frasco reconstituído	Entre 2°C e 8°C	24 horas
	30°C	04 horas
Conteúdo da bolsa IV (considerar o tempo de infusão)	Entre 2°C e 8°C	10 dias
	30°C	96 horas

NOTA: Independentemente da temperatura de armazenamento, sempre proteger da luz os frascos e bolsas.

Legenda: ¹Após data de fabricação.

Fonte: Amgen, 2022.

8.2.5. Eventos adversos

A equipe assistente deve estar ciente dos eventos adversos, principalmente os de maior gravidade (Tabela 1) e mais frequentes (Tabela 2), de modo a oferecer o cuidado clínico pertinente, inclusive com eventual suspensão do tratamento (Apêndice 2).

Tabela 1 - Ocorrência dos eventos adversos graves

Eventos adversos graves	Frequência de ocorrência
Infecções	24,8%
Eventos neurológicos	13,8%
Neutropenia/neutropenia febril	10,1%
Síndrome de liberação de citocinas	3,3%
Síndrome de lise tumoral	0,7%

Tabela 2 - Ocorrência dos eventos adversos frequentes

Eventos adversos frequentes	Frequência de ocorrência
Pirexia	69,2%
Reações relacionadas à infusão	43,4%
Infecções – agente patogênico não especificado	42,1%
Dor de cabeça	32,9%
Anemia	22,8%
Trombocitopenia	20,9%
Neutropenia febril	20,2%
Edema	20,0%
Neutropenia	19,7%
Erupção cutânea	16,7%
Aumento de enzimas hepáticas	16,1%
Doenças infecciosas causadas por bactérias	15,4%
Tremor	15,2%
Tosse	15,1%

Eventos adversos frequentes	Frequência de ocorrência
Leucopenia	13,4%
Dor nas costas	13,3%
Calafrios	13,0%
Hipotensão	12,8%
Vírose infecciosas	12,7%
Imunoglobulinas diminuídas	12,5%
Síndrome de liberação de citocinas	11,6%
Taquicardia	11,3%
Insônia	10,7%
Doenças infecciosas causadas por fungos	10,6%
Dor nas extremidades	10,2%

8.2.6. Critérios de interrupção

O paciente deve ser avaliado pela equipe médica assistente e conforme o protocolo de tratamento do hospital, para verificar a necessidade de interromper o tratamento. Os principais motivos de interrupção temporária ou descontinuação do tratamento envolvem eventos neurológicos. A síndrome de liberação de citocinas, quando identificada, pode requerer a interrupção temporária ou descontinuação do tratamento. O mesmo se aplica à ocorrência de reações à infusão, síndrome de lise tumoral e pancreatite ^{18,20}. O Apêndice 2 apresenta as diretrizes para o monitoramento e manejo destes eventos adversos.

8.2.7. Benefícios Esperados

O tratamento medicamentoso busca os seguintes benefícios:

- **Aumento da Sobrevida Global (SG)** - tempo decorrido entre o início do tratamento até óbito por qualquer causa ou o último contato do doente, independente da condição clínica na última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não ²⁴⁻²⁶;

- **Aumento da Sobrevida Livre de Doença (SLD)** - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência de blastos leucêmicos detectados por citologia no sangue periférico, medula óssea ou em sítio extramedular, ou o último contato do doente ²⁴⁻²⁶;

- **Diminuição da doença residual mínima em todas as fases da terapia** ²³⁻²⁶. A doença residual mínima (DRM) é relacionada à presença de células leucêmicas sobreviventes à quimioterapia ou radioterapia, que resulta na recidiva da doença e ocorre quando são encontradas células leucêmicas (blastos) na medula óssea e, mais raramente, no sangue periférico ²³.

8.2.8. Monitoramento de doença residual mínima (DRM)

O principal objetivo clínico do monitoramento da DRM é determinar a resposta ao tratamento e o risco de recidiva da doença. Sua mensuração pode ser realizada por meio da citometria de fluxo (imunofenotipagem) e de reação em cadeia da polimerase (PCR) ²³. A detecção da DRM é determinante para se prever o desempenho dos tratamentos já empregados e para a definição de estratégias terapêuticas adicionais.

A obtenção de um status de DRM negativa por citometria de fluxo multiparâmetro pode estar associada a uma melhora significativa da sobrevida. Além disso, foi demonstrado que a DRM é um preditor de recidiva da doença ^{17,24,25}.

8.2.9. Avaliação da remissão

A remissão completa ocorre quando a presença de blastos na medula for menor que 5% e a hematopoiese estiver em regeneração ²⁷. A doença residual mínima indetectável é definida por citometria de fluxo com sensibilidade de pelo menos 1×10^{-4} após um ciclo do medicamento ²⁵⁻²⁷.

8.2.10. Detecção de falha terapêutica

Considera-se falha terapêutica quando, após o 3º ciclo de consolidação com o uso de blinatumomabe, o paciente apresentar DRM igual ou maior a 10^{-4} blastos ²⁵.

8.2.11. Critérios de resposta

- Ao final dos ciclos de indução e dos 1º e 2º ciclos de consolidação, é considerada resposta ao tratamento, quando o paciente apresenta DRM $\leq 10^{-3}$ blastos ²⁴⁻²⁶.
- Ao final do 3º ciclo de consolidação, é considerada resposta ao tratamento com blinatumomabe, quando o paciente apresenta DRM $\leq 10^{-4}$ blastos ²³⁻²⁶.

9. TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO (TCTH-ALO)

A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

10. MONITORAMENTO

Devem ser realizados exames antes e durante o tratamento com blinatumomabe, conforme Quadro 7.

Quadro 7 - Monitoramento clínico dos pacientes com LLA-B em uso de blinatumomabe

Item	Avaliação inicial	Após cada ciclo ^a
Citometria de fluxo, citogenética, biologia molecular para identificação do tipo de mutação; cromossomo Filadélfia	X	
Hemograma com contagem de plaquetas	X	X
Contagem de blastos	X	X
Exames sorológicos para hepatites B e C e para HIV	X	
Dosagem sérica das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), Gama-glutamyl transferase (GGT), bilirrubina total sanguínea, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL)	X	
Citometria de fluxo (imunofenotipagem) ou PCR	X	X
Dosagem sérica de glicose, ureia e creatinina	X	
Dosagem sérica dos íons sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio	X	
Dosagem sérica do ácido úrico	X	
Estudo da coagulação sanguínea	X	
Exame parasitológico de fezes	X	
Análise sumária de urina	X	
Dosagem sérica de gonadotrofina coriônica (beta-hCG), em mulheres após a primeira menarca	X	X
História clínica recente	X	

^a: conforme recomendado pelo estudo de fase III do medicamento ²⁵. **NOTA:** Para a monitorização laboratorial devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolos utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, da imunofenotipagem, dos achados citogenéticos e moleculares, idealmente com determinação quantitativa DRM na medula óssea²⁸.

11. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

Pacientes pediátricos com até 18 anos de idade (ou 19 anos incompletos) diagnosticados com LLA-B e em 1ª recidiva devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes.

Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Pacientes diagnosticados com LLA-B e em 1ª recidiva devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

Diante dos eventos adversos relacionados ao uso do blinatumomabe, o acompanhamento e a internação hospitalar devem ocorrer para o devido cuidado, oferecendo suporte multiprofissional e de laboratórios necessários para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento dos pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), a autorização prévia dos procedimentos, o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos doentes.

Os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Para a autorização do TCTH alogênico não aparentado, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os receptores submetidos a TCTH originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. fevereiro de 2015 [citado 4 de novembro de 2022];62(1):47–60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4250840/>
2. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 1o de novembro de 2020;105(11):2524–39.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2019 [citado 4 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. novembro de 2018;68(6):394–424.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 15 de outubro de 2015;373(16):1541–52.
6. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. abril de 2016 [citado 4 de novembro de 2022];101(4):407–16. Disponível em: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2015.141101>
7. Zerbini MCN, Soares FA, Paes RP. World Health Organization Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008 – major changes from the 3rd edition, 200. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;8.
8. Irving JAE, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 18 de agosto de 2016;128(7):911–22.
9. Harvey RC, Tasian SK. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 14 de janeiro de 2020;4(1):218–28.
10. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2 de janeiro de 2014;123(1):70–7.
11. Queudeville M, Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med* [Internet]. janeiro de 2021 [citado 4 de novembro de 2022];10(12):2544. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/12/2544>
12. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janeiro de 1996;14(1):18–24.
13. Brown PA. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 19 Issue 9* (2021) [Internet]. 2021 [citado 4 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/9/article-p1079.xml>
14. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, et al. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. junho de 2013 [citado 4 de novembro de 2022];60(6):957–63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4045498/>
15. Jain S, Abraham A. BCR-ABL1-like B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma: A Comprehensive Review. *Arch Pathol Lab Med*. fevereiro de 2020;144(2):150–5.
16. Farias MG, Castro SM de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras*

- Patol E Med Lab [Internet]. abril de 2004 [citado 4 de novembro de 2022];40:91–8. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jbpml/a/hqbmPwpLN5tLzxRX3kdnSpg/?lang=pt>
17. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J.* 24 de julho de 2020;10(7):77.
 18. Amgen. Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 out [citado 3 de novembro de 2022]. Report No.: NCT02393859. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393859>
 19. Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, Subklewe M, Roboz GJ, Zugmaier G, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer.* 15 de julho de 2020;126(14):3192–201.
 20. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Blincyto® (blinatumomabe). [Internet]. 2022 [citado 4 de novembro de 2022]. Disponível em: https://www.amgen.com.br/~media/Themes/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/br_blinicyto_pt_pi_resubmission_cds-v12-and-cpil-v10_clean.ashx?la=pt-BR&hash=551DEFBE0B1D1CCA5D6B5C08D8043C31
 21. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 de março de 2021;325(9):833–42.
 22. Hatta Y, Hayakawa F, Yamazaki E. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia-3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL). *Int J Hematol.* outubro de 2020;112(4):439–58.
 23. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 5 de fevereiro de 2020;21(3):E1054.
 24. Locatelli F, Eckert C, Hrusak O, Buldini B, Sartor M, Zugmaier G, et al. Blinatumomab overcomes poor prognostic impact of measurable residual disease in pediatric high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* agosto de 2022;69(8):e29715.
 25. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 de março de 2021;325(9):843–54.
 26. Jabbour EJ, Short NJ, Jain N, Jammal N, Jorgensen J, Wang S, et al. Blinatumomab is associated with favorable outcomes in patients with B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia and positive measurable residual disease at a threshold of 10⁻⁴ and higher. *Am J Hematol.* setembro de 2022;97(9):1135–41.
 27. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 11 de dezembro de 2010 [citado 4 de novembro de 2022];376(9757):2009–17. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610620028>
 28. Ministério da Saúde. Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo em Adultos [Internet]. 2021 [citado 4 de novembro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210819_ddt_lla_ph__adt_cp70.pdf
 29. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos Oncologistas - SOBRAFO. Guia para Notificação de

Reações Adversas em Oncologia [Internet]. 2011 [citado 7 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://sobrafo.org.br/wp-content/uploads/2022/01/Guia-para-Notificacao-de-Reacoes-Adversas-em-Oncologia.pdf>

30. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 1o de abril de 2019 [citado 7 de novembro de 2022];25(4):625–38. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879118316914>

Versão preliminar

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

BLINATUMOMABE

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de blinatumomabe, indicada para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Maior sobrevida global
- Maior sobrevida livre de doença
- Menos eventos adversos, se comparado à quimioterapia

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Blinatumomabe: medicamento classificado na gestação como categoria B.
- Os eventos adversos mais comuns do blinatumomabe são: pirexia, infecções, reações relacionadas à infusão, dor de cabeça, anemia, trombocitopenia, efeitos neurológicos, edema, erupção cutânea, elevação das enzimas hepáticas, tremor, tosse, dor nas costas, calafrios, hipotensão, viroses, diminuição de imunoglobulinas, taquicardia, insônia, dor nas extremidades e doenças infecciosas causadas por fungos.
- Os eventos adversos graves são: infecções (sepse, pneumonia, bacteremia, infecções oportunistas, e infecções no local do cateter), eventos neurológicos (encefalopatia, convulsões, distúrbios da fala, perturbações da consciência, confusão e desorientação, e distúrbios de coordenação e de equilíbrio), neutropenia/neutropenia febril, síndrome de liberação de citocinas, síndrome de lise tumoral e pancreatite. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.
- Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Blinatumomabe

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	F:
Assinatura e carimbo do médico Data:			

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo de Uso do blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do protocolo, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

A elaboração deste Protocolo de uso iniciou-se com a incorporação do medicamento blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, conforme Portaria SCTIE/MS nº 51, de 1º de junho de 2022.

Sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS), foi elaborado o protocolo de uso do blinatumomabe, de acordo com as evidências disponíveis. Todos os participantes do processo de elaboração preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de elaboração do Protocolo de Uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco foi apresentada na 104ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes

Terapêuticas, realizada em 22 de novembro de 2022. Participaram desta reunião representantes da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES/MS), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), da Secretaria de Ciência e Tecnologias e Inovação em Saúde (SCTIE): do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde DGITS/SCTIE, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS). Os membros da Subcomissão presentes na reunião recomendaram pautar a apreciação do documento na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). A proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 12ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 29 de novembro de 2022, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Busca da evidência e recomendações

Em 28 de julho de 2022, foi atualizada a busca realizada pelos autores do relatório de recomendação do blinatumomabe em 19/11/2021 a fim de verificar novos estudos clínicos randomizados avaliando a eficácia e a segurança do medicamento. Não foi identificado nenhuma nova publicação.

Dessa forma, foram elaboradas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para cada questão PICO, sendo considerados avaliação do risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente do da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão.

Na sequência, é apresentada para a questão clínica, os métodos e resultados das buscas:

QUESTÃO 1: “Qual a efetividade e a segurança do blinatumomabe, em comparação com quimioterapia atualmente preconizada nos protocolos hospitalares, em pacientes pediátricos com LLA em 1ª recidiva, de alto risco?”

Recomendação da Conitec: utilizar o blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda B derivada (LLA-B) pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 29

População: Pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA), em 1ª recaída, de alto risco.

Intervenção: Blinatumomabe

Comparador: Quimioterapia padrão

Desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de eventos, taxa de resposta completa (complete response rate - CRR), duração da remissão, qualidade de vida, eventos adversos.

Métodos e resultados da busca:

Foi realizada, em 28/07/2022, a atualização da busca realizada pelos autores do relatório de recomendação do blinatumomabe, a fim de verificar novos estudos clínicos randomizados avaliando a eficácia e a segurança do medicamento. Não foi identificada nenhuma nova publicação. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro A.

Quadro A. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou estudos clínicos sobre o uso de blinatumomabe

Base de dados	Estratégia	Resultado
PUBMED	((((leukem* and (lymphoblast* or lymphoid* or lymphocyt* or lymphat*) and (acut*))) or ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])) or (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma OR Leukemia, Acute Lymphoblastic OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute OR Leukemia, Lymphocytic, Acute OR Lymphoblastic Leukemia OR Lymphoblastic Leukemia, Acute OR Lymphoblastic Lymphoma OR Lymphocytic Leukemia, Acute OR Acute Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, Acute Lymphocytic OR Lymphoma, Lymphoblastic OR Acute Lymphoid Leukemia OR Leukemia, Acute Lymphoid OR Lymphoid Leukemia, Acute OR Leukemia, Lymphoid, Acute OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1 OR Lymphocytic Leukemia, L1 OR L1 Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, L1 Lymphocytic OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1 OR ALL, Childhood OR Childhood ALL OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1 OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2 OR Lymphocytic Leukemia, L2 OR L2 Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, L2 Lymphocytic OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2 OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2 OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive)) AND (("blinatumomab" [Supplementary Concept]) or (Blinatumomab or MT-103 antibody OR MT-103 OR Blincyto OR MEDI-538 OR bscCD19xCD3 OR MT103))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR	336 Resultados 28/07/2022

Base de dados	Estratégia	Resultado
	randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	
EMBASE	('acute lymphoid leukemia cell line'/exp OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma'/exp OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma' OR 'leukemia, acute lymphoblastic'/exp OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'leukemia, lymphoblastic' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute' OR 'leukemia, lymphocytic, acute'/exp OR 'lymphoblastic leukemia'/exp OR 'lymphoblastic leukemia, acute'/exp OR 'lymphoblastic lymphoma'/exp OR 'lymphocytic leukemia, acute' OR 'acute lymphocytic leukemia'/exp OR 'leukemia, acute lymphocytic' OR 'lymphoma, lymphoblastic'/exp OR 'acute lymphoid leukemia'/exp OR 'leukemia, acute lymphoid' OR 'lymphoid leukemia, acute' OR 'leukemia, lymphoid, acute' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l1'/exp OR 'lymphocytic leukemia, l1' OR 'l1 lymphocytic leukemia' OR 'leukemia, l1 lymphocytic' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, childhood' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, l1' OR 'all, childhood' OR 'childhood all' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, l1' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l2'/exp OR 'lymphocytic leukemia, l2' OR 'l2 lymphocytic leukemia' OR 'leukemia, l2 lymphocytic' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, l2' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, l2' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, philadelphia-positive' OR (leukem* AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat*) AND acut*)) AND ('blinatumomab'/exp OR (('mt 103' AND antibody OR antibody) AND 'mt 103') OR blincyto OR 'medi 538' OR bsccd19xcd3 OR mt103 OR gtp17384) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)	250 Resultados 28/07/2022
Cochrane	Blinatumomabe	97 Resultados
Lilacs	(Leukem\$ OR leucem\$ OR lymphoblast\$ OR lymphoid\$ OR lymphocyt\$ OR lymphat\$ OR linfoblást\$ OR linfoid\$ OR linfocít\$) and (Blinatumomab OR blinatumomabe)	2 Resultados 28/07/2022
Clinical Trials	Blinatumomab	18 Resultados de estudos completos
Total		703

Resultados da busca

Não foram identificados novos estudos na atualização da busca além daqueles recuperados na busca inicial realizada pelos autores do Relatório de Recomendação nº 725.

Quadro B - Estudos incluídos pelo demandante

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	INCLUÍDOS	Excluídos - Motivos
Brown et al., 2021 (NCT02101853)	x	
Locatelli et al., 2021 (NCT02393859)	x	

Análise e apresentação dos resultados**Resumo das evidências:**

Em uma população mista de crianças e adolescentes diagnosticados com LLA-B em primeira recidiva medular de alto risco, em estado leucêmico M1 e doença residual mínima após terapia de indução e dois ciclos de terapia de consolidação, tratamento com blinatumomabe na dose de 15 µg/m²/dia por via endovenosa durante 28 dias, no terceiro ciclo de consolidação, em relação à quimioterapia segundo protocolo IntReALL HR 2010, diminui em 67%, em média, o risco de recidiva, falha ao tratamento ou morte, aumentando a sobrevida livre de doença em tempo de acompanhamento com mediana de 19,5 meses (HR 0,33 (IC 95% 0,18-0,61); P<0,001). Após 30 meses de acompanhamento, tratamento com blinatumomabe foi associado a um risco de morte em média 67% menor que tratamento com quimioterapia (HR 0,33 (IC 95% 0,15-0,72)). Nessa mesma população, o grupo tratado com blinatumomabe apresentou maior taxa de negatificação de doença residual mínima, em média 35% a mais, em relação ao tratado com quimioterapia (diferença absoluta 35,6% (IC 95% 15,6%-52,5%); P<0,001), e menor risco de recidiva em até 24 meses (HR 0,24 (IC 95% 0,13-0,46)). O uso do medicamento está associado à incidência de síndrome de liberação de citocinas; toxicidade neurológica e reativação de infecção pelo vírus JC ou John Cunningham. A avaliação do risco de eventos adversos deve considerar a gravidade e alto risco da doença nessa população de indivíduos.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado pelos autores do Relatório de Recomendação segundo a ferramenta para a avaliação de estudos controlados randomizados (Figura A). O estudo de Brown e colaboradores (2021) foi considerado de alto risco de viés devido à perda significativa de pacientes no grupo que recebeu quimioterapia. Em determinado tempo de seguimento do estudo, a randomização foi interrompida e todos os pacientes remanescentes foram incluídos somente no grupo que recebeu blinatumomabe. Não houve cegamento de pacientes, profissionais de saúde e avaliadores de desfechos, exceto para a avaliação de DRM por citometria de fluxo. Como os desfechos principais são avaliados de forma objetiva, é possível que não haja viés de performance e detecção,

entretanto, para esses domínios, os riscos de viés foram considerados incertos.

O estudo de Locatelli e colaboradores foi classificado como risco de viés incerto devido ao não cegamento dos pacientes, profissionais de saúde e avaliadores de desfecho. Como no estudo de Brown, é possível que a falta de cegamento não tenha introduzido viés, pois os desfechos principais são avaliados de forma objetiva, por isso, o risco é considerado incerto.

Não foi realizada meta-análise.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Brown 2021	+	+	?	?	-	+	?
Locatelli 2021	+	+	?	?	+	+	+

Figura A - Avaliação do risco de viés segundo ferramenta Cochrane apresentada no Relatório de Recomendação nº725

REFERÊNCIAS

Brown, Patrick A., Lingyun Ji, Xinxin Xu, Meenakshi Devidas, Laura E. Hogan, Michael J. Borowitz, Elizabeth A. Raetz, 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: A Randomized Clinical Trial". *JAMA* 325, no 9 (2 de março de 2021): 833–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0669>.

Locatelli, Franco, Gerhard Zugmaier, Carmelo Rizzari, Joan D. Morris, Bernd Gruhn, Thomas Klingebiel, Rosanna Parasole, et al. "Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-



Risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial". JAMA 325, no 9 (2 de março de 2021): 843–54. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987>.

Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011 Oct;343:d5928.

Versão preliminar

APÊNDICE 2 - Ocorrência de eventos adversos e critérios de interrupção do tratamento com blinatumomabe

Evento	Grau ou sua caracterização (quando disponível)	Manejo	
		Pacientes com menos de 45 kg	Pacientes com 45 kg ou mais
Síndrome de Liberação de Citocina (SLC)	Grau 03 - Febre, com hipotensão com necessidade de vasopressores (com ou sem vasopressina) /ou hipóxia que requer cânula nasal de alto fluxo, máscara facial, máscara sem respirador ou oxigenoterapia com máscara de venturi.	Interromper o uso do medicamento até resolução. Reiniciar blinatumomabe 5 mcg/m ² /dia. Aumentar para 15 mcg/m ² /dia após 07 dias caso a toxicidade não recorra.	Interromper o uso do medicamento até resolução. Reiniciar blinatumomabe 9 mcg/dia. Aumentar para 28 mcg/dia após 07 dias caso a toxicidade não recorra.
	Grau 04 - Febre, com hipotensão requerendo múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina) ou hipóxia requerendo ventilação com pressão positiva utilizando CPAP, BiPAP, intubação ou ventilação mecânica.	Interromper o uso de blinatumomabe permanentemente.	
Eventos neurológicos	Convulsão	Interromper o uso de blinatumomabe permanentemente caso ocorra mais de uma convulsão.	
	Grau 03 - Eventos graves e significantes, mas que não representam risco à vida. É indicada hospitalização ou prolongamento desta, é incapacitante e provoca limitação do autocuidado nas atividades cotidianas.	Interromper o uso de blinatumomabe até que o evento neurológico seja, no máximo, Grau 01 (leve) por pelo menos 03 dias. Reiniciar o uso do medicamento a 05 mcg/m ² /dia. Aumentar para 15 mcg/m ² /dias após 07 dias caso a toxicidade não recorra. Considerar uso de anticonvulsivante apropriado. Se a toxicidade ocorreu com o uso de 05 mcg/m ² /dia ou se resolver após mais de 07 dias, interromper o medicamento permanentemente.	Interromper o uso de blinatumomabe até que o evento neurológico seja, no máximo, Grau 01 (leve) por pelo menos 03 dias. Reiniciar o uso do medicamento a 28 mcg/dia após 07 dias, caso a toxicidade não recorra. Para o reinício, use 24 mg de dexametasona com redução gradual em 04 dias. Como profilaxia secundária, considerar o uso de anticonvulsivante apropriado. Se a toxicidade ocorreu com o uso de 9 mcg/dia ou se resolver após mais de 07 dias, interromper o medicamento permanentemente

Evento	Grau ou sua caracterização (quando disponível)	Manejo	
		Pacientes com menos de 45 kg	Pacientes com 45 kg ou mais
	Grau 04 – Eventos com consequências que representam risco de morte quando. É indicada intervenção urgente.	Interromper o medicamento permanentemente.	
Outras reações clinicamente relevantes	Grau 3 (excluindo infecções)	Interromper o uso de blinatumomabe até que a reação adversa seja no máximo Grau 1 (leve). Reiniciar o uso do medicamento a 5 mcg/m ² /dia. Aumentar para 15 mcg/m ² /dia após 07 dias se paciente não apresentar nova toxicidade.	Interromper o uso de blinatumomabe até que a reação adversa seja no máximo Grau 1 (leve). Reiniciar o uso do medicamento a 9 mcg/m ² /dia. Aumentar para 28 mcg/dia após 07 dias se paciente não apresentar nova toxicidade.
	Grau 4 (excluindo infecções)	Considerar a interrupção permanente do medicamento.	

Legenda: BiPAP - pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis; CPAP - pressão positiva contínua nas vias aéreas.

NOTA: Evento neurológico Grau 01: leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção.

Fonte: SOBRAFO. (2011)²⁹; Lee et al. (2019)³⁰

