



Brasília, DF | Março de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva

2025 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR

Astrid Wiens Souza

Mariana Milan Fachi

Murilo de Quadros Jesus

Vinicius Lins Ferreira

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Propriedade Intelectual (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Yara Andrade Marques- CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

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

Relatório preliminar

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

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	16
Tabela 2. Questão de pesquisa proposta pelo NATS	18
Tabela 3. Características do ensaios clínico incluído	20
Tabela 4. Caracterização dos participantes do estudo incluído.	21
Tabela 5. Desfecho sobrevida global reportado no ensaio clínico incluído.	22
Tabela 6. Resultados reportados no ensaio clínico incluído para SLR	22
Tabela 7. Perguntas críticas para análise não ancorada de avaliação do estudo MAIC incluído	23
Tabela 8. Características dos ensaios clínicos de braço único incluídos como evidência complementar	27
Tabela 9. Desfechos desejáveis reportados nos ensaios clínicos de braço único.	29
Tabela 10. Eventos adversos reportados nos ensaios clínicos	31
Tabela 11. RCEI: análise complementar feita pelo Nats	46
Tabela 12. AIO: análise complementar feita pelo Nats	50

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	14
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	16
Quadro 3. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre blinatumomabe e terapia padrão	25
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.	32
Quadro 5. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	46
Quadro 6. Recomendações das Agências internacionais de ATS.	51

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (Figura 4 do dossier do demandante)	17
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos pelo NATS	19
Figura 3. Representação esquemática do modelo. Fonte: material do demandante	34
Figura 4. Taxa de resposta. Fonte: material do demandante	34
Figura 5. Curvas de SLR. Fonte: material do demandante	35
Figura 6. Curvas de SG. Fonte: material do demandante	36
Figura 7. Parâmetros de utilidade. Fonte: material do demandante.	37

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

Figura 8. Preço proposto para incorporação de blinatumomabe. Fonte: material do demandante.....	37
Figura 9. Resultado da análise de custo-efetividade. Fonte: material do demandante.....	39
Figura 10. Análise probabilística. Fonte: material do demandante	41
Figura 11. Custos médicos e de administração. Fonte: planilha AE do demandante (aba: "Blin Calc").	43
Figura 12. Custos médicos e de administração. Fonte: planilha AE do demandante (aba: "SOC Calc").	43
Figura 13. Dados históricos (2018-2022). Fonte: material do demandante.....	47
Figura 14. Projeção da população elegível. Fonte: material do demandante.....	48
Figura 15. Taxa de difusão da AIO. Fonte: material do demandante.....	48
Figura 16. Número de pacientes tratados com blinatumomabe e QT, conforme a participação de mercado proposta. Fonte: material do demandante.....	48
Figura 17. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento. Fonte: material do demandante	49
Figura 18. Cenários de participação de mercado de blinatumomabe no SUS. Fonte: material do demandante	49
Figura 19. Avaliação do impacto orçamentário. Fonte: material do demandante	49
Figura 20. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos. Fonte: material do demandante	49

Relatório preliminar

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

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE	10
3. RESUMO EXECUTIVO.....	11
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2 Tratamento recomendado	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.1 Preço proposto para incorporação	16
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	16
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	16
6.2 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos	17
6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos	20
6.2.2 Síntese dos resultados	22
6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	22
Sobrevida global (SG)	22
Sobrevida livre de recidiva (SLR)	22
6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	23
6.2.3 Avaliação do risco de viés.....	23
6.2.4 Certeza da evidência (GRADE).....	24
6.2.5 Evidência complementar – estudos de braço único	26
6.2.5.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	28
6.2.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	31
6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	31
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
7.1. Avaliação econômica.....	32
7.1.1 Análise crítica do NATS.....	41
7.2. Impacto orçamentário	46
7.2.1 Análise crítica do NATS.....	50
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	51

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

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	53
12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL	53
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	54
14. REFERÊNCIAS	55
APÊNDICE 1 – Patentes do medicamento blinatumomabe: Blincyto®	59
APÊNDICE 2 – Estratégia de busca realizada pelo NATS	61
APÊNDICE 3 – Estudos excluídos	63

Relatório preliminar

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

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A análise crítica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Blinatumomabe.

Indicação: Adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna das células precursoras linfoides na qual acontece a proliferação excessiva dessas células, que podem acumular na medula e espalhar-se para o organismo. Dentre os acometidos, aqueles com o cromossomo Philadelphia negativo representam entre 71% e 89%, sendo que adultos maiores de 20 anos apresentam sobrevida global em 5 anos de 44% e adultos de 70 anos, 6%. Durante ou após o tratamento com quimioterápicos, ainda pode existir um número mínimo de células cancerígenas no organismo, a chamada doença residual mínima (DRM), e dados sugerem que sua incidência é 31,6% entre os pacientes tratados. Pacientes com DRM apresentam pior prognóstico mesmo depois de transplantes. Para esses casos, tratamento com imunoterápicos como o blinatumomabe podem ser de grande contribuição à melhora dos pacientes.

Pergunta: Blinatumomabe é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com LLA de células B com DRM positiva que já atingiram remissão completa?

Evidências clínicas: sete publicações referentes a um estudo comparativo e 3 de braço único foram incluídas na revisão sistemática conduzida pelo demandante, enquanto na do NATS foi incluído somente 1 estudo. No estudo que comparou indiretamente blinatumomabe com terapia padrão, após o pareamento dos pacientes de dois estudos de braço único previamente publicados, observou-se que blinatumomabe foi estatisticamente superior à terapia padrão para sobrevida livre de recidiva (HR 0,47 [IC 95% 0,30-0,73], p<0,001) (GRADE: moderada), porém sem diferença estatisticamente significativa para sobrevida global (HR 0,47 [IC 95% 0,30-0,73 97], p=0,11) (GRADE: baixa). Ainda, os estudos de braço único (incluídos como evidência complementar pelo NATS) reforçaram que blinatumomabe melhora a sobrevida livre de recidiva e sobrevida global, e demonstraram que esta tecnologia melhora a remissão hematológica completa, conversão de DRM e o número de pacientes elegíveis a transplante.

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade (sobrevida particionada) na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, blinatumomabe, versus a opção terapêutica atual disponível no SUS, quimioterapia padrão. O demandante propõe um preço para incorporação de R\$ 8.280,90 por frasco-ampola de 38,5 microgramas/mL. Os dados clínicos foram baseados especialmente no ensaio clínico BLAST e em estudo que avaliou o medicamento em relação a uma coorte histórica. O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 111 mil e R\$ 112 mil para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (RCEI de R\$ 177 mil/AVAQ).

Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de blinatumomabe. Foram estimados em torno de 112 a 121 pacientes elegíveis por ano. Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. Com a incorporação de blinatumomabe, na análise principal do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 10 milhões no primeiro ano, de R\$ 27 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 88 milhões. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (AIO: R\$ 23 milhões/ano).

Recomendações internacionais: O blinatumomabe foi recomendado para adultos com LLA com célula B precursora Ph negativo com DRM positiva pelas agências National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Medical Services Advisory Committee (MSAC).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificados medicamentos potenciais de adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B com doença residual mínima positiva que já atingiram remissão completa.

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

Considerações finais: A evidência clínica disponível proveniente dos um ensaio clínico incluído demonstra que blinatumomabe é superior a terapia padrão para sobrevida livre de recidiva, porém sem diferença para sobrevida global. Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI abaixo do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves. No entanto, análises adicionais conduzidas pelos pareceristas do Nats levaram a valores superiores a esse limiar (RCEI de R\$ 177 mil/AVA). Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto em média de aproximadamente R\$ 17 milhões por ano. Análises complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (AIO: R\$ 23 milhões/ano).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 81/2024 esteve aberta durante o período de 14 a 25 de novembro do mesmo ano e recebeu quatro inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. Diante disso, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. Na ocasião, uma representante foi consolidada para participar da ação, mas desistiu durante o processo preparatório. Assim, não houve tempo hábil para identificar um novo representante para o tema.

Recomendação preliminar da Conitec: aos 14 (quatorze) dias do mês de março de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram preliminarmente por unanimidade recomendar a não incorporação de blinatumomabe para pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva. Para essa recomendação, os membros discutiram a razão de custo-efetividade incremental elevada, a escassez de evidências para essa população e a importância da exploração de novos estudos que incluam pacientes sem doença residual mínima, avaliando a aplicabilidade desses dados à população em questão.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna das células precursoras linfoides e pode atingir células T ou B, sendo as de células B mais frequentes. Na doença acontece a proliferação excessiva dessas células, que podem acumular na medula e espalhar-se para o organismo (1).

Os sintomas mais comuns envolvem febre, perda de peso, suores noturnos, sangramentos ou hematomas, vertigem, dispneia, palidez, infecções, esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia. Apesar da sua incidência ser maior em crianças, a doença pode ser grave em adultos (1).

Alterações genéticas foram relacionadas ao acometimento dos pacientes com LLA, sendo 71% a 89% cromossomo Philadelphia (Ph) negativos (2). Em termos de prognóstico, a sobrevida global em 5 anos para adultos maiores de 20 anos é de 44%, enquanto para adultos maiores de 70 anos 6% (3).

Para a primeira linha de tratamento do LLA de células B Ph-, pode-se utilizar a quimioterapia, com muitas modalidades possíveis que devem ser avaliadas pela equipe médica. Durante ou após o tratamento com quimioterápicos, mesmo com a remissão da doença, ainda pode existir um número mínimo de células cancerígenas no organismo, a chamada doença residual mínima (DRM), de acordo com o *National Cancer Institute*. Devido ao baixo número de células cancerígenas, é necessário um método de detecção muito sensível, entretanto sua identificação é parte importante para a escolha do tratamento e possíveis prognósticos da doença (4). Dados sugerem que a incidência de pacientes que atingiram a remissão hematológica, mas apresentam DRM positiva após primeira linha de tratamento de indução/consolidação é de 30 a 50% (4,5), sendo que estes pacientes têm um pior prognóstico comparado aos DRM negativos. Em casos de recidiva após o tratamento de primeira linha, recomenda-se transplante de células tronco-hematopoiéticas, de acordo com avaliação médica. No entanto, indivíduos que são DRM positivos antes do transplante, podem apresentar piores resultados e maiores chances de recaída após o transplante, comparado aos DRM negativos. (6,7).

A LLA é considerada uma doença rara e dados epidemiológicos são escassos. No Brasil, de acordo com a Portaria Conjunta nº 11 de 02 de julho de 2021 no Ministério da Saúde (1), a sua incidência é de 34,7 casos por milhão de habitantes, com 9 óbitos por milhão (8).

4.2 Tratamento recomendado

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

Atualmente, o tratamento de escolha para LLA de células B com Ph- é a quimioterapia, com diversas escolhas possíveis. Em caso de recidiva, recomenda-se o transplante de medula alogênica ou autóloga, de acordo com avaliação médica. Para pacientes com LLA e Ph+ recomenda-se a utilização de inibidor de tirosina quinase de primeira geração (imatinibe) no Sistema Único de Saúde, de acordo com a Portaria Conjunta nº 21/21. No entanto, não há diretrizes de tratamento no SUS para pacientes LLA Ph- com DRM positiva.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O blinatumomabe é uma molécula bispecífica ativadora de células T que se liga especificamente ao CD19 expresso na superfície das células de origem da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Ele ativa as células T endógenas e medeia a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação quanto as que estão em repouso. O blinatumomabe é associado com regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias, e proliferação de células T, e resulta na eliminação de células CD19+ (9). Mais detalhes são apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Blinatumomabe
Nome comercial	Blincyto®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 38,5 mcg. Cada embalagem contém 1 frasco-ampola e 1 frasco-ampola de 10 mL de Solução Estabilizante IV.
Detentor do registro	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
Fabricante	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Alemanha, ou Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company, Dublin, Irlanda.
Indicação aprovada na Anvisa	Leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco; Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa; Indicado para o tratamento de LLA de células precursoras B com CD-19 positivo e cromossomo Philadelphia negativo, na fase de consolidação
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença residual mínima positiva.

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

Posologia e Forma de Administração	O uso desse medicamento é restrito ao hospital. É administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante. Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa de 28 mcg/dia, do dia 1 ao dia 28, seguido por um intervalo de tratamento de 14 dias (dias 29 a 42). Os pacientes podem receber 1 ciclo de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação com BLINCYTO.
Patente	PI0716611 [produto (macromolécula); vigência prevista até 07/09/2027]; PI0919840 [produto (macromolécula); vigência prevista até 01/10/2029]; PI0921482 (novo uso; vigência prevista até 06/11/2029)*

*Para mais informações, consultar o [Erro! Fonte de referência não encontrada..](#)

Fonte: Bula do medicamento aprovada pela Anvisa (9).

Contraindicações: contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a blinatumomabe ou a qualquer componente da formulação do produto.

Cuidados e Precauções: é compatível com bolsas de infusão/bomba de poliolefina, PVC não dietilhexilftalato (sem DEHP), ou de etil vinil acetato (EVA). Manter o frasco de blinatumomabe: sob refrigeração (2°C a 8°C) e o frasco de Solução Estabilizante IV sob refrigeração (2°C a 8°C). Prazo de validade: 60 meses. Proteger os frascos de luz. Se a bolsa IV contendo a solução de blinatumomabe para infusão não for administrada dentro dos prazos e temperaturas indicados, ela deverá ser descartada; não deve ser refrigerada novamente. Não congelar. Armazenar e transportar a bolsa IV preparada contendo solução para infusão de blinatumomabe em 2°C a 8°C. Enviar na embalagem que foi validada para manter a temperatura dos conteúdos em 2°C a 8°C. Não usar a Solução Estabilizante IV para reconstituir o blinatumomabe. Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

Eventos adversos: eventos neurológicos, incluindo a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS), infecções, Síndrome de Liberação de Citocinas (pirexia, astenia, cefaleia, hipotensão, aumento da bilirrubina total, e náusea, coagulação intravascular disseminada, síndrome de permeabilidade capilar e histiocitose hemofagocítica/síndrome da ativação do macrófago), Síndrome de Lise Tumoral, neutropenia e neutropenia febril, elevação das enzimas hepáticas, pancreatite, leucoencefalopatia, conversão da linhagem de LLA para Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço praticado em compras públicas (SIASG)**
38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML	R\$ 8.280,90	R\$ 11,426,15	R\$ 8.725,47

*CMED outubro de 2024.

**Banco de Preço em Saúde, SIASG, menor valor, últimos 18 meses, compras administrativas, data da busca em 25 de outubro de 2024

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é realizar uma análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) sobre a eficácia e a segurança do blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.
Intervenção (tecnologia)	Blincyto® (blinatumomabe).
Comparador	Sem restrição de comparador.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: sobrevida global, sobrevida livre de recidiva, resposta de DRM, duração da remissão, segurança ou QVRS.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e controlados e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

Fonte: Material do demandante (tópico 5, página 35 do dossier)

Legenda: DRM: doença residual mínima; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

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

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: *“Blinatumomabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa?”*

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram ensaios clínicos e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, sem restrição de comparador. As buscas foram realizadas em dezembro de 2023 nas bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, LILACS e EMBASE. Os termos de busca incluídos foram relacionados a leucemia linfocítica aguda e blinatumomabe (Tabela 6 do dossiê – página 37). A revisão sistemática conduzida pelo demandante resultou na inclusão de sete ensaios clínicos (**Figura 1**).

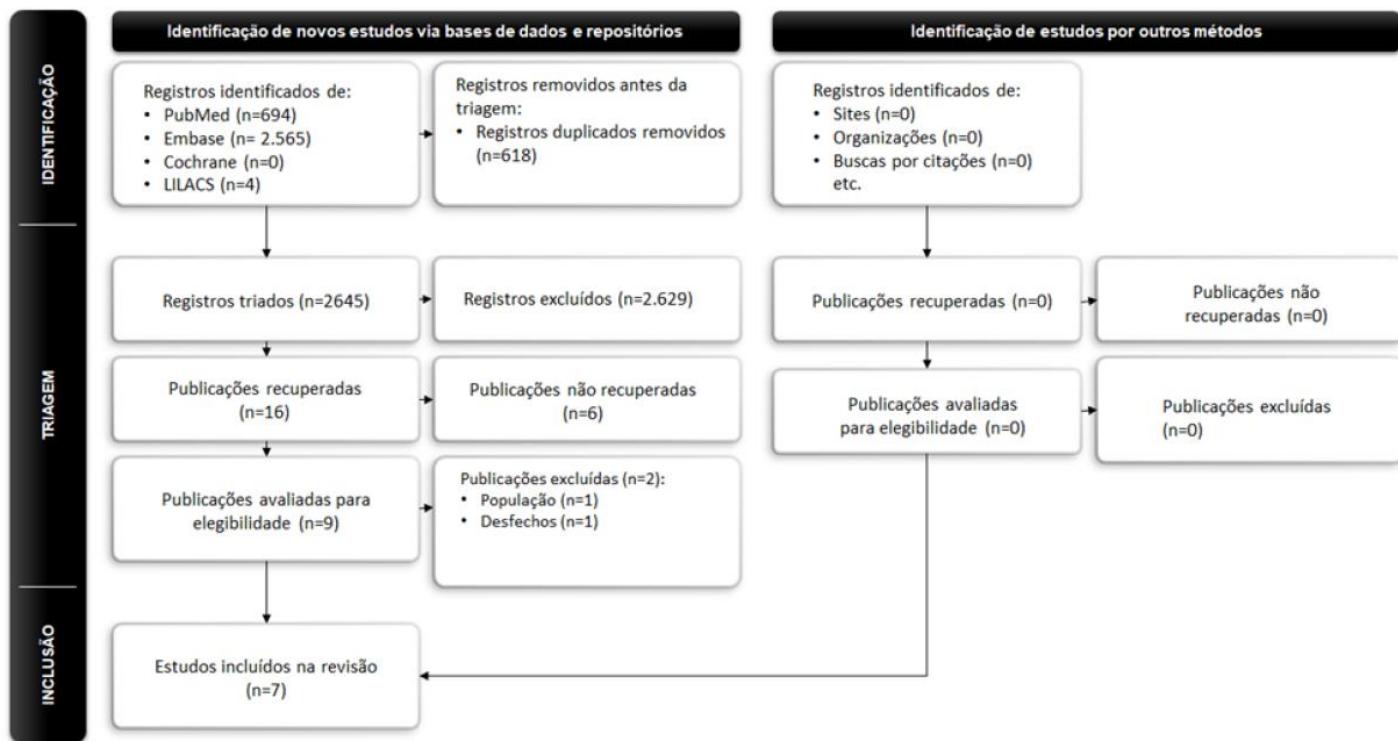


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (Figura 4 do dossiê do demandante).

6.2 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos

Para atualizar a busca e confirmar se algum outro artigo relevante não foi identificado pelo proponente, uma nova busca foi realizada pelo NATS, em 23 de outubro de 2024, nas seguintes bases: MEDLINE: *United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database*, por meio da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Cochrane EMBASE (<https://www.embase.com>), CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>); e Literatura Latina-Americana e do Caribe e Ciências da

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

Saúde – Lilacs (<https://lilacs.bvsalud.org/>). Os descritores utilizados referem-se à condição clínica dos pacientes (LLA) e à intervenção em estudo (blinatumomabe) e são apresentados no **Apêndice 2**.

Foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: “*Blinatumomabe é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com LLA de células B com DRM positiva que já atingiram remissão completa?*”, elaborada com base no acrônimo PICOS apresentado na **Tabela 2** a seguir.

Tabela 2. Questão de pesquisa proposta pelo NATS

População	Adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.
Intervenção (tecnologia)	Blinatumomabe
Comparador	Sem restrição de comparador
Desfechos (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none">- Sobrevida global- Sobrevida livre de eventos/recidiva- Resposta de DRM- Qualidade de vida relacionada à saúde- Elegibilidade a Transplante- Eventos adversos graves e gerais
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos

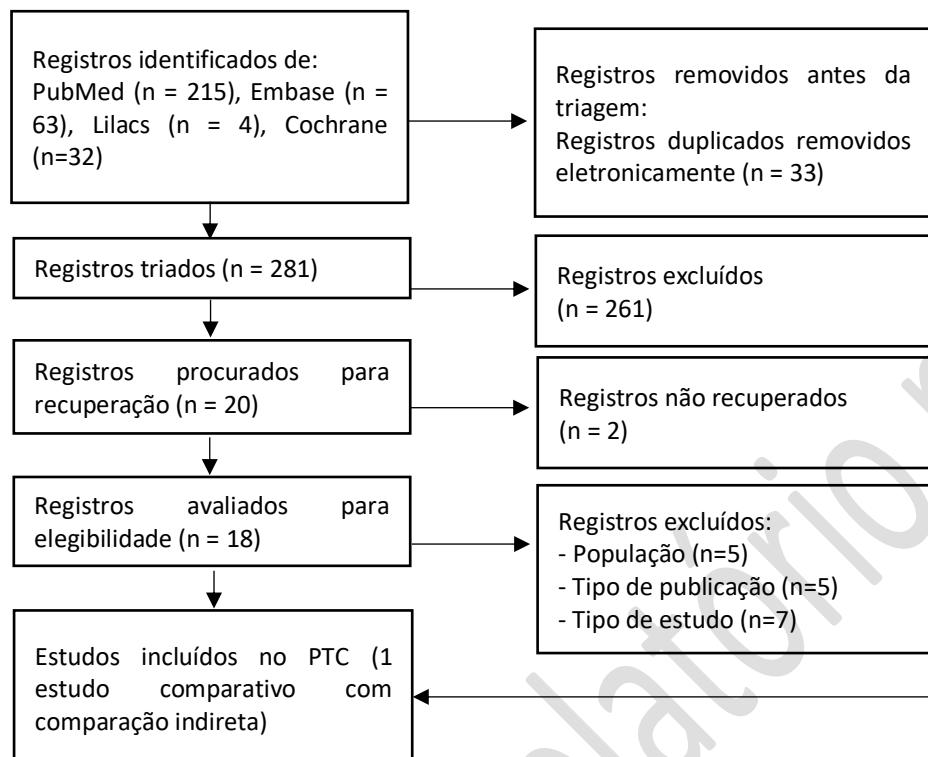
Fonte: Elaboração própria.

Legenda: DRM: doença residual mínima; Ph: Philadelphia.

Após a remoção das duplicatas, as etapas de triagem (seleção por título e resumo) e elegibilidade (leitura na íntegra) foram conduzidas no web aplicativo Rayyan (10) por dois avaliadores. Assim foi incluído neste PTC somente um estudo de comparação indireta (2). (**Figura 2**). Durante a seleção dos estudos, foram excluídos 3 estudos (6 registros) incluídos pelo demandante (11–16), por se tratarem de estudos sem grupo comparador. Adicionalmente, os demais estudos excluídos na elegibilidade são mencionados no **Apêndice 3**.

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

Identificação de estudos via bases de dados e registros



Identificação de estudos por outros métodos

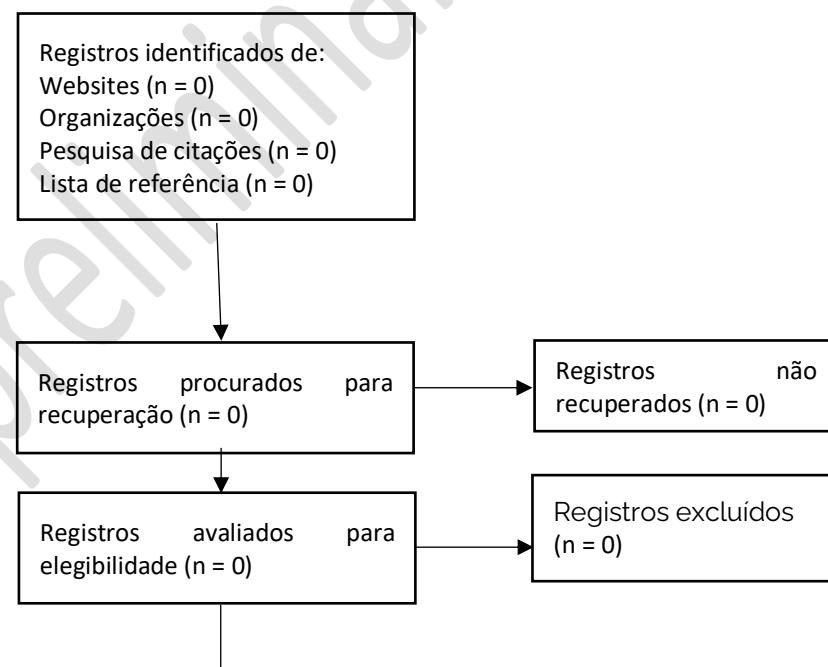


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos pelo NATS

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Na Erro! Fonte de referência não encontrada. são apresentadas as principais características do estudo incluído (17). O estudo publicado em 2020 por **Gökbüget et al** (17) foi um estudo com comparação indireta a partir de dois estudos primários de braço único entre blinatumomabe e uma coorte histórica tratada com tratamento padrão em pacientes com LLA de células B e DRM positiva (não relatado o tipo de tratamento padrão considerado (18).

Nesta análise foram elegíveis pacientes de estudos primários de braço único (16,18) que atendessem aos seguintes critérios: indivíduos ≥ 18 anos com diagnóstico de LLA precursor de célula B, Ph-negativo apenas na primeira remissão hematológica completa; DRM positiva quantificável ($\geq 10^{-3}$) e com nenhuma covariável basal ausente necessária para derivação do escore de propensão. Os pacientes entre os estudos foram pareados pelos seguintes aspectos: idade no diagnóstico primário, sexo, anormalidade citogenética, tempo do diagnóstico primário até a data basal do DRM; nível basal do DRM, contagem de leucócitos no diagnóstico e tipo de quimioterapia anterior. Foi adotado o uso de metodologias de pontuação ponderada e de propensão para criar um equilíbrio entre os dois grupos de pacientes para permitir comparações estatísticas.

A sobrevida livre de recidiva e a sobrevida global foram os desfechos analisados.

Tabela 3. Características do ensaios clínico incluído

Autor, ano	Identificação do estudo	Delinamento	Tempo de seguimento	Critério de inclusão dos pacientes	Alternativas comparadas	Desfechos
Gökbüget, 2020 (17)	NCT02010931	Comparação indireta por meio de pareamento de estudos de braço único (16,18)	~30 meses	Adultos com cromossomo Philadelphia (Ph) negativo em primeira remissão hematológica completa (MRD $\geq 10^{-3}$)	Blinatumomabe 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ por infusão contínua durante 4 semanas seguido por um período de 2 semanas sem tratamento (ciclo de 6 semanas) por até quatro ciclos (n=73) Tratamento padrão (n=182)*	- SG - SLR

Fonte: elaboração própria.

Legenda: DRM: doença residual mínima; NCT: número no Clinical Trials; SG: sobrevida global; SLR: sobrevida livre de recidiva.

Nota: não foi relatado o tipo de tratamento padrão (18)

Ainda, na **Tabela 4**, são descritas as características dos participantes do ensaio clínico incluído. Destaca-se(2) mesmo após o escore de propensão, os pacientes tratados com blinatumomabe eram mais velhos (mediana: 46,5 vs 33,0 anos, $p < 0,001$), foram diagnosticados com LLA mais recentemente (79,5% vs 8,8% no ano de 2011 ou depois, $p < 0,001$) e tiveram um tempo maior entre o diagnóstico primário e a detecção inicial de DRM (mediana: 6,46 vs 4,77 meses, $p < 0,001$) do que os pacientes no grupo tratamento padrão (17).

Tabela 4. Caracterização dos participantes do estudo incluído.

Autor, ano	Identificação do estudo	Alternativas comparadas	Sexo masculino	Idade Média na (intervalo)*	Níveis basais de DRM	Protocolo de quimioterapia*	Tempo mediano de diagnóstico até DRM	Ano de diagnóstico da LLA*	Outras informações
Gökbuget, 2020 (17)	NCT020109 31	Blinatumomabe (n=73)	41 (56%)	46,5 (18-76)	$\geq 10^0$: 0 $\geq 10^{-1}$ a $< 10^0$: 3 (4,1%) $\geq 10^{-2}$ a $< 10^{-1}$: 25 (34,3%) $\geq 10^{-3}$ a $< 10^{-2}$: 38 (52,1%)	GMALL: 42 (57%) GRAALL: 7 (10%) NILG: 3 (4%) Outro: 21 (29%)	6,46 (intervalo 3,2-68,7)	2000-2004: 0 2005-2010: 15 (20,5%) ≥ 2011 : 58 (79,5%)	t(4;11)/ translocação KMT2A-AFF1: 5 (6,8%) Leucócitos no diagnóstico: 15 (20,5%)
		Terapia padrão (n=182)	102 (56%)	33,0 (18-65)	$\geq 10^0$: 2 (1,1%) $\geq 10^{-1}$ a $< 10^0$: 11 (6,0%) $\geq 10^{-2}$ a $< 10^{-1}$: 65 (35,7%) $\geq 10^{-3}$ a $< 10^{-2}$: 104 (57,1%)	GMALL: 76 (42%) GRAALL: 25 (14%) NILG: 27 (15%) Outro: 54 (29%)	4,77 (intervalo 1,3-60,8)	2000-2004: 59 9 (32,4%) 2005-2010: 107 (58,8%) ≥ 2011 : 16 (8,8%)	t(4;11)/ translocação KMT2A-AFF1: 15 (8,2%) Leucócitos no diagnóstico: 51 (28,0%)

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: LIQ: limite inferior de quantificação; DRM: doença residual mínima; GMALL: *German multicentre acute lymphoblastic leukaemia*; GRAALL: *French-Swiss-Belgian Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia*; LLA: leucemia linfoblástica aguda; NILG, *Northern Italy Leukaemia Group*; NCT: número no Clinical Trials.

Nota: Valor de p<0,05 (significativo estatisticamente)

6.2.2 Síntese dos resultados

A avaliação dos efeitos da tecnologia teve como foco os resultados provenientes do estudo comparativo, cabe destacar que este estudo apresentou resultados somente de eficácia da tecnologia (sobrevida global e sobrevida livre de recidiva).

6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global (SG)

No estudo comparativo (17) nota-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as intervenções avaliadas. Entretanto ao comparar as medianas, em diferentes tempos de seguimento, blinatumomabe demonstra ser estatisticamente superior a terapia padrão nos tempos 12, 18, 24 e 30 meses.(7) Maiores detalhes são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Desfecho sobrevida global reportado no ensaio clínico incluído.

Estudo	Identificação	Tempo de seguimento	SG
Gökbüget, 2020 (17)	NCT02010931	~30 meses	<p>HR 0,68 (IC 95% 0,42-1,09), $p=0,11$</p> <p>HR ajustada por transplante: 0,76 (IC 95% 0,47-1,24), $p=0,27$</p> <p><u>Mediana:</u> NE (IC 95%: 24,2-NE) vs 25,9 meses (IC 95% 17,0-39,1)</p> <p><u>Em 12 meses:</u> 0,80 (IC 95% 0,72-0,88) vs 0,67 (IC 95% 0,60-0,75), $p=0,039$</p> <p><u>Em 18 meses:</u> 0,71 (IC 95% 0,62-0,81) vs 0,55 (IC 95% 0,48-0,63), $p=0,019$</p> <p><u>Em 24 meses:</u> 0,67 (IC 95% 0,57-0,79) vs 0,52 (IC 95% 0,44-0,60), $p=0,029$</p> <p><u>Em 30 meses:</u> 0,62 (IC 95% 0,52-0,74) vs 0,48 (IC 95% 0,41-0,56), $p=0,043$</p>

Fonte: elaboração própria.

Legenda: NE: não estimado; HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; NCT: número no Clinical Trials; SG: sobrevida global.

Sobrevida livre de recidiva (SLR)

Em relação à SLR, uma redução de 50% no risco de recidiva ou morte foi associada ao blinatumomabe em comparação ao tratamento padrão (HR 0,50 [IC 95%: 0,32-0,78], $p=0,002$), como apresentado na **Tabela 6**.

Tabela 6. Resultados reportados no ensaio clínico incluído para SLR

Estudo	Identificação	Tempo de seguimento	SLR
Gökbüget, 2020 (17)	NCT02010931	~30 meses	<p>HR 0,47 (IC 95% 0,30-0,73) $p<0,001$</p> <p>HR ajustada por transplante: 0,50 (IC 95% 0,32-0,78), $p=0,002$</p> <p><u>Mediana:</u> 35,2 (IC 95%: 18,9-NE) vs 7,8 meses (IC 95% 6,4-12,4)</p> <p><u>Em 12 meses:</u> 0,70 (IC 95% 0,61-0,80) vs 0,42 (IC 95% 0,35-0,50), $p<0,001$</p> <p><u>Em 18 meses:</u> 0,67 (IC 95% 0,58-0,78) vs 0,39 (IC 95% 0,33-0,48), $p<0,001$</p> <p><u>Em 24 meses:</u> 0,63 (IC 95% 0,53-0,76) vs 0,35 (IC 95% 0,28-0,43), $p<0,001$</p>

		Em 30 meses: 0,52 (IC 95% 0,41-0,65) vs 0,29 (IC 95% 0,23-0,37), p=0,001
--	--	---

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IC: intervalo de confiança; NCT: número no Clinical Trials.

Nota: ^a Calculado pelos pareceristas do NATS

6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Não houve estudos comparando a segurança entre blinatumomabe e terapia padrão.

6.2.3 Avaliação do risco de viés

O demandante não avaliou o risco de viés deste estudo, justificando que em uma publicação de evento científico da Cochrane, foi apontado que há um gap na literatura sobre como avaliar a qualidade de comparações indiretas de forma a determinar a certeza da evidência apresentada por esse tipo de publicação (19). (2) Assim, o estudo foi considerado pelo NATS como de **alto risco de viés**, por não haver uma ferramenta validada e recomendada pela colaboração Cochrane ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés para este delineamento de estudo.

No entanto, dada a importância da avaliação crítica na síntese de evidências e alinhado ao proposto por Farinasso et al (20), foi realizado uma avaliação crítica do estudo visando a compreender as fragilidades do estudo. É importante mencionar que esta avaliação proposta por Farinasso et al (20) foi estabelecida com base no documento Técnico 18 do NICE DSU (21).

Tabela 7. Perguntas críticas para análise não ancorada de avaliação do estudo MAIC incluído

Perguntas críticas	Resposta
<i>Há ausência de uma rede conectada de estudos randomizados ou apenas estudos de braço único estão disponíveis?</i>	Apenas estudos de braço único estão disponíveis
<i>Há evidências sobre a provável extensão do erro devido a covariáveis não contabilizadas, sobre o efeito relativo observado do tratamento?</i>	Não
<i>Os métodos de ajuste populacional ajustam todos os modificadores de efeito e variáveis prognósticas?</i>	Não. Mesmo após o pareamento ainda há discrepância entre os grupos.
<i>A população-alvo para o problema de decisão está explicitamente declarada e o ajuste populacional fornece estimativas do efeito do tratamento para essa população-alvo?</i>	Sim
<i>O relato é adequado? Critérios para julgamento:</i> a. Avaliação de distribuições de covariáveis b. Evidências para o status do modificador de efeito c. Distribuição de pesos (se aplicável) d. Medidas apropriadas de incerteza	Sim

Fonte: Conforme publicação de Farinasso et al (20).

6.2.4 Certeza da evidência (GRADE)

A certeza geral do conjunto das evidências foi avaliada pela ferramenta GRADE (22), sendo conduzida para os seguintes desfechos: sobrevida global e sobrevida livre de recidiva. As causas de rebaixamento da certeza da evidência foram decorrentes do risco de viés (atribuído principalmente ao fato de não haver ferramenta válida para a avaliação do risco de viés deste desenho de estudo) e da imprecisão (para sobrevida global) (**Quadro 3**). É importante pontuar que o demandante não avaliou o GRADE com este estudo, e sim com os estudos de braço único incluídos por ele, justificando haver um gap na literatura sobre como avaliar a qualidade de comparações indiretas de forma a determinar a certeza da evidência apresentada (19).

Relatório preliminar

Quadro 3. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre blinatumomabe e terapia padrão

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância do desfecho
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Blinatum omabe	Terapia padrão	Relativo (IC95%)		
Sobrevida global											
1	Ensaio clínico de comparação indireta - MAIC	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	73	182	HR 0,68 (0,42 para 1,09)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Sobrevida livre de recidiva											
1	Ensaio clínico de comparação indireta - MAIC	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	73	182	HR 0,47 (0,30 para 0,73)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Legenda: ECnR: ensaio clínico não randomizado; IC: intervalo de confiança; HR: Hazard ratio. MAIC: *Matching-Adjusted Indirect Comparison*

Explicação: a. Risco de viés atribuído principalmente a não haver ferramenta válida para este delineamento. b. Ampla intervalo de confiança de 95% cruzando a linha de nulidade.

6.2.5 Evidência complementar – estudos de braço único

De maneira complementar, durante o processo de condução da revisão sistemática, foram identificados estudos de braço único que foram excluídos da análise devido à ausência de grupo comparador, mas que foram descritos neste tópico, por apresentarem desfechos de eficácia e segurança a longo prazo. Na **Tabela 8** são apresentadas as principais características dos estudos incluídos como evidência complementar.

O estudo BLAST (15,16), consistiu em um estudo de fase 2, de braço único, multicêntrico em que foram incluídos pacientes ≥ 18 anos com LLA precursora de células B em primeira ou posterior remissão hematológica completa e com DRM persistente ou recorrente $\geq 10^{-3}$ após um mínimo de 3 blocos de quimioterapia intensiva. Foram avaliados os desfechos de SLR, SG, resposta de DRM e segurança em 29,9 meses (16) e a SG novamente em 59,8 meses (15).

Já o estudo aberto de fase 2, de braço único, multicêntrico inicialmente publicado por Topp et al (14) considerou como elegíveis pacientes adultos com LLA de linhagem B em remissão hematológica completa com fenótipo precursor B e que fossem molecularmente refratários ou tivessem uma recidiva molecular com carga quantificável de DRM $\geq 1 \times 10^{-4}$. Neste estudo, houve 3 publicações (12–14) contemplando os tempos de seguimento de 405 dias (79-655 dias) (14), 33 meses (12) e 50,8 meses (13).

Por fim, o estudo publicado por Jabbour et al (11), consistiu em um ensaio clínico aberto de fase II, braço único, conduzido no Texas, em que pacientes ≥ 18 anos com LLA, Ph negativo ou positivo de células B em remissão morfológica com DRM negativo ($< 10^{-4}$) foram elegíveis. Neste estudo, foi avaliado o desfecho de SLR, SG e resposta de DRM, sendo o tempo de seguimento mediano de 31 meses.

Tabela 8. Características dos ensaios clínicos de braço único incluídos como evidência complementar

Autor, ano	Identificação do estudo	Delineamento	Tempo de seguimento	Critério de inclusão dos pacientes	Sexo masculino	Idade Mediana (intervalo)	Níveis basais de DRM	Outras informações
Gökbüget, 2018 (16)	BLAST study (NCT01207388)	Estudo aberto de fase 2, de braço único, multicêntrico (46 centros na Europa e Rússia)	29,9 meses	116 Pacientes ≥18 anos com LLA precursora de células B em primeira ou posterior RHC e com DRM persistente ou recorrente $\geq 10^{-3}$ após um mínimo de 3 sessões de quimioterapia intensiva.	68 (59%)	45,0 (18-76)	$\geq 10^{-1}$ a < 1 ($\geq 10\%$ a < 1): 9 (8%); $\geq 10^{-2}$ a $< 10^{-1}$ ($\geq 1\%$ a $< 10\%$): 45 (39%); $\geq 10^{-3}$ a $< 10^{-2}$ ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$): 52 (45%); $< 10^{-3}$ ($< 0,1\%$): 3 (3%); $< \text{LIQ}$: 5 (4%); Desconhecido: 2 (2%)	Histórico de recaída: Primeira remissão <u>morfológica</u> : 75 (65%) Segunda remissão <u>morfológica</u> : 39 (34%) Terceira remissão <u>morfológica</u> : 2 (2%)
Gökbüget, 2020 (15)			59,8 meses					
Topp, 2011 (14)	NCT00560794	Estudo aberto de fase 2, de braço único, multicêntrico	405 dias (79-655 dias)	21 Pacientes adultos com LLA de linhagem B em RHC com fenótipo precursor B e fossem molecularmente refratários ou tivessem uma recidiva molecular com carga quantificável de DRM $\geq 1 \times 10^{-4}$	9 (43%)	47 (20-77)	-----	DRM: <u>Rearranjos de TCR/Ig</u> : 14 <u>BCR/ABL</u> : 5 <u>MLL-AF4</u> : 2
Topp, 2012 (12)	Inicial: NCT00198991 Acompanhamento: NCT00198978	Estudo de acompanhamento	33 meses					
Gökbüget, 2017 (13)	Acompanhamento: NCT00198978	Estudo de acompanhamento	50,8 meses	37 Pacientes ≥18 anos com LLA, Ph negativo ou positivo de células B em remissão morfológica com DRM negativo ($< 10^{-4}$)	21 (57%)	43 (22-84)	$< 1 \times 10^{-3}$ ($< 0,1\%$): 14 (38%) $\geq 1 \times 10^{-3}$ ($\geq 0,1\%$): 23 (62%)	Histórico de recaída: Primeira remissão <u>morfológica</u> : 27 (73%) Segunda remissão <u>morfológica</u> : 10 (27%)
Jabbour, 2022 (11)	NCT02458014	Ensaio clínico aberto de fase II, braço único, conduzido no Texas	31 meses					

Fonte: elaboração própria.

Legenda: DRM: doença residual mínima; EA: eventos adversos; IV: intravenosa NCT: número no Clinical Trials; RHC: remissão hematológica completa; SG: sobrevida global; SLR: sobrevida livre de recidiva.

6.2.5.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Dentre os estudos de braço único que abordaram o desfecho de sobrevida global, destaca-se a publicação de 2020 (15), em que ao acompanhar os pacientes em um período mediano de 59,8 meses, a SG mediana foi de 36,5 meses (IC 95% 22,0-NE) e a SG no tempo final de seguimento foi de 43% (IC 95% 34-52%). Para sobrevida livre de recidiva os estudos de braço único corroboraram com os achados do ensaio clínico comparativo, destacando-se o Gökbüget, 2017 (13) com tempo de seguimento de 50 meses e com SLR correspondente a 50%.

Com relação ao número de pacientes com remissão hematológica, nota-se que em aproximadamente 30 meses a remissão foi de 34% (16) e de 60% em outro estudo (12), enquanto no estudo de maior seguimento (50,8 meses) (13) o valor foi de 30%. Já o desfecho “número de pacientes que alcançaram DRM completa” foi relatado somente nos estudos de braço único, sendo que em aproximadamente 30 meses, a proporção que obtiveram este desfecho foi próximo a 30%. Ainda, neste mesmo tempo de seguimento, aproximadamente 67% dos pacientes foram submetidos à transplante, enquanto no estudo NCT00560794 (13), 9 dos 20 pacientes em 50,8 meses foram submetidos à transplante após o uso de blinatumomabe. Mais detalhes são apresentados na **Tabela 9**.

Tabela 9. Desfechos desejáveis reportados nos ensaios clínicos de braço único.

Estudo	Identificação	Tempo de seguimento	SG	SLR	Remissão hematológica completa	Resposta DRM completa	Submetidos a transplante
Gökbüget, 2018 (16)	BLAST study (NCT01207388)	29,9 meses	<p>Todos os pacientes: 48/110 <u>Mediana:</u> 36,5 (IC 95% 19,8-NE) <u>Em 18 meses:</u> 0,67 (IC 95% 0,58-0,75)</p> <p>DRM respondedores: 31/85 <u>Mediana:</u> 38,9 meses (IC 95% 33,7-NE) <u>Em 18 meses:</u> 0,70 (IC 95% 0,59 a 0,79)</p> <p>DRM não respondedores: 14/22 <u>Mediana:</u> 12,5 meses (IC 95% 3,2-NE) <u>Em 18 meses:</u> 0,34 (IC 95% 0,15 a 0,54)</p>	<p>Todos os pacientes: 62/110 <u>Mediana:</u> 18,9 (IC 95% 12,3-35,2) <u>Em 18 meses:</u> 0,53 (IC 95% 0,44-0,62)</p> <p>DRM respondedores: 40/85 <u>Mediana:</u> 23,6 meses (IC 95% 17,4- NR) <u>Em 18 meses:</u> 0,58 (IC 95% 0,46-0,68)</p> <p>DRM não respondedores: 12/15 <u>Mediana:</u> 5,7 meses (IC 95% 1,6-13,6) <u>Em 18 meses:</u> 0,20 (IC 95% 0,05-0,42)</p>	<p>Todos os pacientes: 38/110 (34%) <u>Mediana:</u> NR <u>Em 18 meses:</u> 0,70 (IC 95% 0,61-0,78)</p> <p>DRM respondedores: 23/85 <u>Mediana:</u> NR <u>Em 18 meses:</u> 0,77 (IC 95% 0,67-0,85)</p> <p>DRM não respondedores: 7/15 <u>Mediana:</u> NR <u>Em 18 meses:</u> 0,53 (IC 95% 0,30-0,80)</p>	<p>Pacientes com DRM variável: Ciclo 1: 88/113 (78%, IC 95% 69% a 85%) Ciclo 2: 2/113 Ciclo 3 ou 4: 0/113</p> <p>Pacientes com remissão hematológica completa: Ciclo 1: 82/103 (80% IC 95% 71-87%)</p>	74/110 (67%)
Gökbüget, 2020 (15)		59,8 meses	<p><u>Mediana:</u> 36,5 (IC 95% 22,0-NE) <u>Em 5 anos:</u> 43% (IC 95% 34-52%)</p> <p>Em primeira remissão: <u>Mediana:</u> 41,2 (IC 95% 23,5-NE)</p>	-----	-----	-----	-----

			Remissão posterior Mediana: 23,1% (IC 95% 15,4%-NE)				
Topp, 2011 (14)	NCT00560794	405 dias (79-655)	-----	Todos os pacientes: 16/20 <u>No tempo de seguimento:</u> 78%	Todos os pacientes: 16/20 (80%)	16/20	8/20 (40%)
Topp, 2012 (12)		33 meses		Todos os pacientes: 15/20 <u>Em 33 meses:</u> 61%	Todos os pacientes: 12/20 (60%) Pacientes Ph-: 4/6	-----	9/20 (45%)
Gökbüget, 2017 (13)		50, 8 meses		<u>Em 5 anos:</u> 10/20 (50%)	Todos os pacientes: 6/20 (30%) Pacientes Ph-: 4/6	-----	9/20 (45%)
Jabbour, 2022 (11)	NCT02458014	31 meses	<u>Mediana:</u> Não foi atingida <u>Em 3 anos:</u> 0,67 (IC 95% 0,46-0,81) Sem os pacientes submetidos a transplante: 0,65 (IC 95% 0,36-0,83)	<u>Mediana:</u> 61 meses <u>Em 3 anos:</u> 0,63 (IC 95% 0,43-0,77) Sem os pacientes que foram para transplante: 0,59 (IC 95% 0,32-0,78)	-----	Todos os pacientes: 27/37 (73%) Ph-: 16/19 (84%) Ph+: 11/18 (61%) <u>Tempo médio para negatividade em dias:</u> 41 (intervalo 12-171) Ph-: 41 (intervalo 12-92) Ph+: 41 (intervalo 29-171)	25/37 (68%)

Fonte: elaboração própria.

Legenda: NE: não estimado; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança; NCT: número no Clinical Trials; SG: sobrevida global.

6.2.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos indesejáveis priorizados neste PTC foram os eventos adversos graves e não graves. Na **Tabela 10**, apresenta-se os resultados referentes aos EA gerais e classificados como grau 3 ou mais.

Tabela 10. Eventos adversos reportados nos ensaios clínicos

Estudo	Identificação	Tempo de seguimento	EA gerais	EA graves	EA neurológicos	EA fatais
Gökbüget, 2018 (16)	BLAST study (NCT01207388)	29,9 meses	116 (100%)	EA ≥Grau 3: 38 (33%) EA ≥Grau 4: 31 (27%) EART ≥Grau 3: 29% EART ≥Grau 4: 22%	EA ≥Grau 3: 61 (53%) EA ≥Grau 4: 12 (10%) EA ≥Grau 4: 3 (3%)	2
Topp, 2011 (14)	NCT00560794	405 dias (79-655)	-----	EA ≥Grau 3: 81%	-----	0
Jabbour, 2022 (11)	NCT02458014	31 meses	17/37 (46%)	-----	EA ≥Grau 3: 4 (11%)	0

Fonte: elaboração própria.

Legenda: EA: eventos adversos; EART: eventos adversos relacionados ao tratamento; NCT: número no Clinical Trials.

6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando às tecnologias blinatumomabe e terapia padrão, blinatumomabe demonstrou ser estatisticamente superior para o desfecho de sobrevida livre de recidiva, reduzindo em aproximadamente 50% o risco deste desfecho. Porém, não houve diferença estatisticamente significativa para sobrevida global.

Ainda, os estudos de braço único, incluídos como evidência complementar reportaram a eficácia e a segurança do tratamento com uso de blinatumomabe, com maior tempo de acompanhamento dos pacientes (em até 55 meses). Nestes estudos observou-se a melhora de SLR, SG, além de evidenciar que uma parte da população alcança taxa de negatividade da DRM e também são elegíveis ao transplante. Quanto a segurança, o uso de blinatumomabe demonstrou resultar em eventos adversos graves, sendo que a maioria dos estudos que relataram este desfecho, relataram principalmente eventos graves neurológicos.

É importante que a confiança da evidência, mensurada pelo GRADE para os desfechos avaliados, foi classificada como moderada à baixa atribuída à penalizações relacionadas ao domínio risco de viés e imprecisão.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O **Quadro 4** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (23).

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Blinatumomabe versus quimioterapia	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida (AV) e anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	Toda a vida (por até 50 anos)	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os valores de utilidade também foram baseados no estudo BLAST. O demandante descreveu a análise e estimativa de valores de utilidade para pacientes, com foco em diferentes fases do tratamento e ajustados conforme o progresso da doença e os resultados de QVRS.	Parcialmente adequado. O demandante considerou diferentes valores de utilidade por estado de saúde, ciclo e por braço de tratamento. Observou-se que os valores de utilidade foram menores para o braço da quimioterapia; seria possível considerar apenas os mesmos valores de utilidade por estado de saúde (maiores detalhes apresentados na sequência).
Medidas da efetividade	Estudo Gökbüget et al., 2020 e estudo BLAST	Parcialmente adequado. Os dados de efetividade foram tomados com base no estudo de Gökbüget (2020). Destaca-se que este é um estudo que comparou os dados de blinatumomabe em pacientes com LLA e DRM avaliados no ensaio clínico de braço único BLAST, em relação a uma coorte histórica (maiores detalhes apresentados na sequência).
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos dos medicamentos e demais tratamentos	Parcialmente adequado. Com base no relatório do demandante e nas informações disponibilizadas na planilha da AVE, entende-se que os pacientes receberiam blinatumomabe no máximo por dois ciclos de tratamento (até 86% no ciclo 1 e até 54% no ciclo 2). Desse modo, os resultados finais podem estar subestimados pois uma parcela dos pacientes, ainda sem progressão, teria indicação para receberem blinatumomabe para além do segundo ciclo. (maiores detalhes apresentados na sequência).

Parâmetro	Especificação	Comentários
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Sobrevida particionada	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística univariada e probabilística multivariada.	Adequado

Com base nos achados apontados na síntese de evidências, o demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, blinatumomabe, versus a opção terapêutica atual utilizada no SUS, quimioterapia padrão. A indicação proposta foi para pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.

Segundo o demandante, o comparador definido foi a quimioterapia padrão, pelo fato de que os protocolos para o manejo deste grupo de pacientes são extremamente heterogêneos. Os dados utilizados para modelar a eficácia do comparador basearam-se em dados individuais de pacientes seguidos em uma coorte histórica. Da mesma forma, as transições entre os estados de saúde, tanto para o braço intervenção, quanto comparador, foram baseadas nas curvas de Kaplan-Meyer (KM) deste estudo (6).

O modelo em questão foi de sobrevida particionada, com três estados de saúde, conforme apresentado pelo demandante:

- Livres de progressão: pacientes que atingiram resposta hematológica (definida como concentração de blastos menor que 5% na medula óssea) iniciam o modelo neste estado de saúde permanecendo nele até a progressão ou a morte;
- Pós-progressão: pacientes que apresentaram recidiva hematológica (definida como concentração de blastos maior ou igual a 5% na medula óssea) ou que não apresentam resposta inicial ao tratamento ingressam a partir o estado “Livre de progressão” ou iniciam neste estado de saúde, respectivamente, e permanecem nele até a morte;
- Morte: estado absorvedor do modelo, isto é, uma vez neste estado de saúde o paciente não pode mais deixá-lo. Os pacientes podem migrar para este estado de saúde a partir de qualquer outro dos dois estados mencionados.

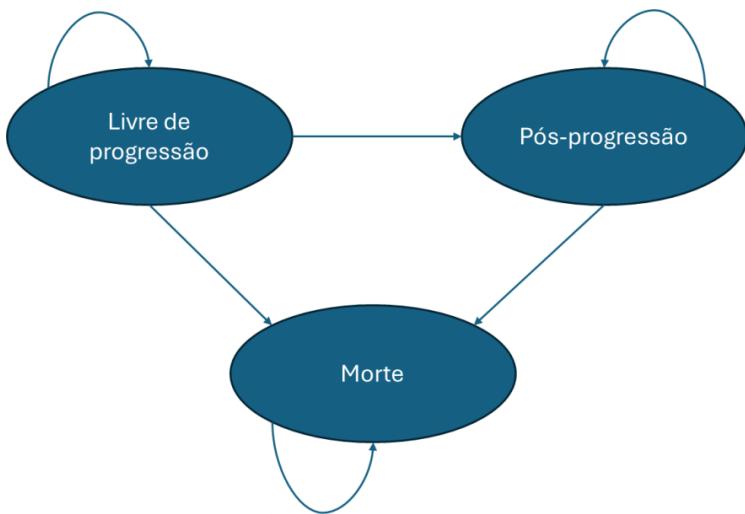


Figura 3. Representação esquemática do modelo. Fonte: material do demandante

A partir de opinião de especialista, o modelo assumiu proposta de cura dos pacientes, que após 5 anos do início do tratamento permanecem vivos sem atribuídos de custos relacionados a doença (passariam a receber valores de utilidade equivalentes ao da população geral).

O modelo teve ciclos semanais, horizonte temporal por toda a vida (*lifetime*; até 50 anos) e uma taxa de desconto de 5% foi aplicada para custos e desfechos.

Com base no estudo de Gökbüget (2020), a idade inicial considerada no modelo foi de 45 anos e 56% eram homens.

A taxa de resposta ao tratamento, para pacientes tratados com blinatumomabe foi de 83,6% (6). Já a taxa de resposta para pacientes tratados com QT padrão, não foi possível ser estimada através dos dados do controle histórico utilizado no estudo. O demandante considerou uma premissa de 8%, com base em opinião de especialista.

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

Figura 4. Taxa de resposta. Fonte: material do demandante

Ainda, de acordo com o demandante a sobrevida livre de recidiva (SLR) “foi parametrizada através de funções de sobrevivência com o objetivo de extrapolar os dados para um período maior do que aquele observado no estudo Gökbüget et al., 2020. As curvas de KM para SLR apresentadas no estudo foram ajustadas utilizando as seguintes funções

paramétricas: exponencial, log-normal, log-logística, Gompertz, Weibull, gamma generalizada e F generalizada. As parametrizações foram feitas de forma restrita e sem restrição, considerando modelos de cura mistos e não mistos."

A escolha da curva foi definida com base no menor valor de Bayesian Information Criteria (BIC) e inspeção visual. Para SLR, o demandante optou pela curva exponencial para ambos os braços (segunda curva com menor valor de BIC), devido a um menor valor de BIC e melhor ajuste visual.

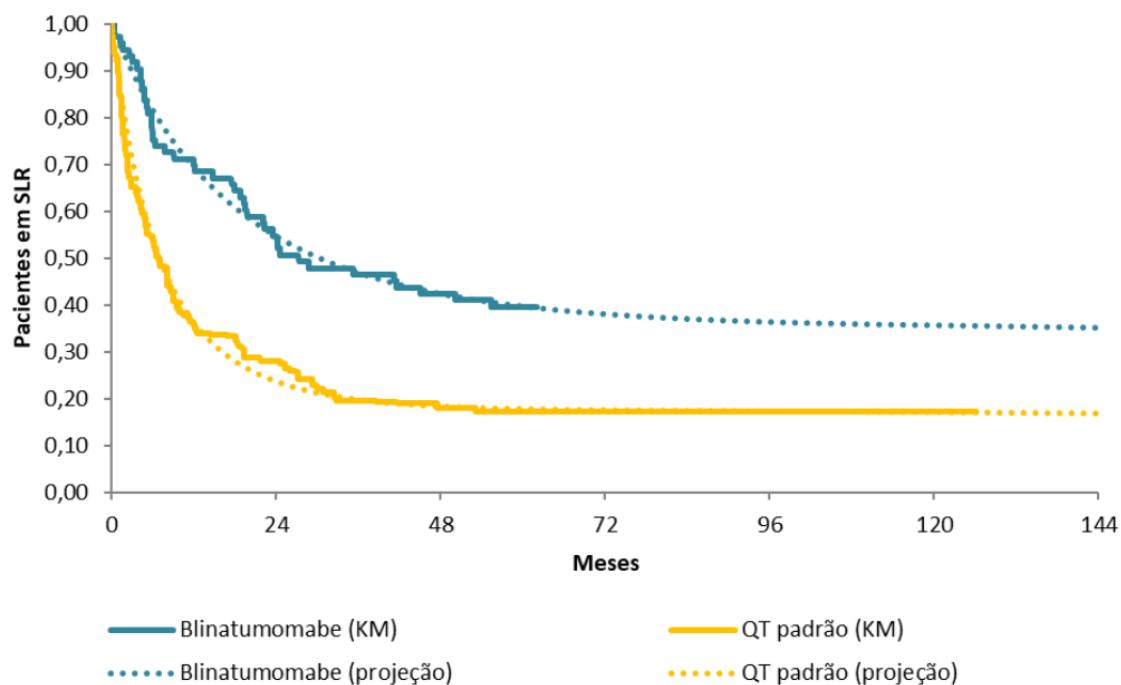


Figura 5. Curvas de SLR. Fonte: material do demandante

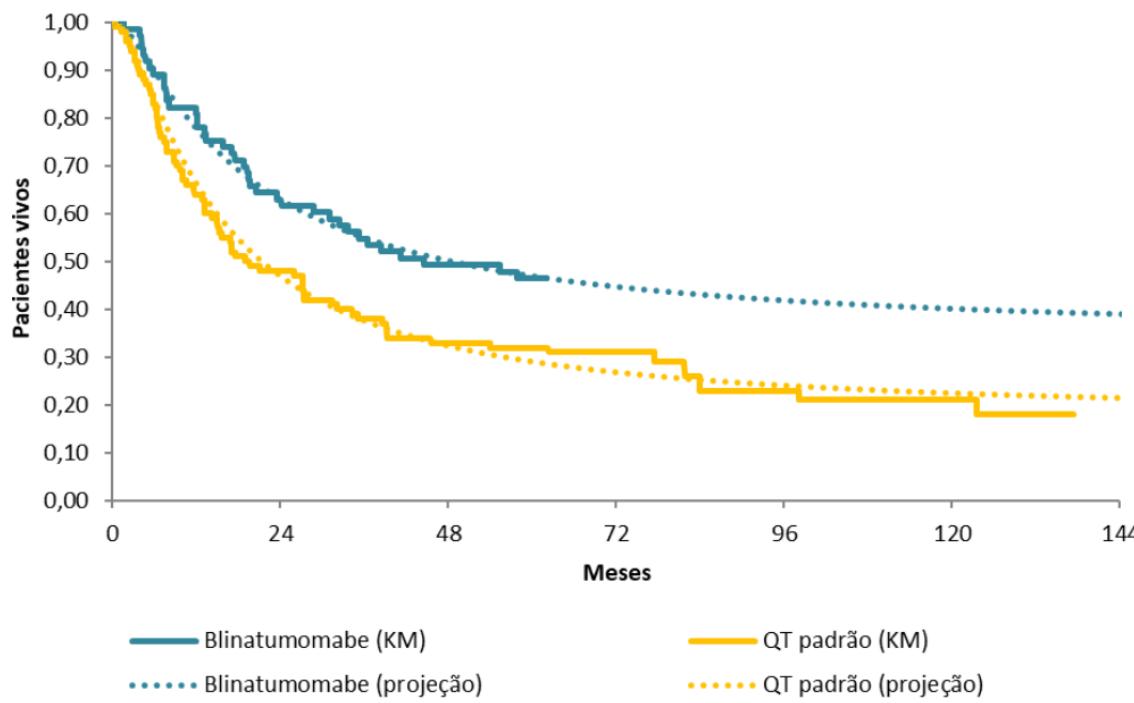


Figura 6. Curvas de SG. Fonte: material do demandante

O mesmo procedimento foi realizado para sobrevida global, onde o demandante selecionou a curva log-normal, justificado pelo melhor ajuste visual e menor valor no ranking do BIC.

O demandante afirmou que “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”.

Como desfechos de efetividade, foram selecionados anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AV).

Os valores de utilidade também foram baseados no estudo BLAST (21). O demandante descreveu a análise e estimativa de valores de utilidade para pacientes, com foco em diferentes fases do tratamento e ajustados conforme o progresso da doença e os resultados de QVRS; os valores estão apresentados abaixo.

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

Figura 7. Parâmetros de utilidade. Fonte: material do demandante.

Como custos, 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 não foram considerados.

Para o tratamento com blinatumomabe foram considerados: preço do medicamento, custo de internação hospitalar para administração do medicamento, e custo de troca e manutenção da bolsa com o medicamento.

Atualmente o blinatumomabe está incorporado para tratamento da leucemia linfoblástica aguda B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco (R\$ 8.904,20; 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).

Na demanda atual, o demandante propõe um preço para incorporação de R\$ 8.280,90 (equivalente a 29% de redução em relação ao PF 0% e 9% de redução em relação ao PMVG 0%). Entende-se que a unidade apresentada na figura a seguir seja de microgramas, ao invés de miligramas.

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

Figura 8. Preço proposto para incorporação de blinatumomabe. Fonte: material do demandante.

Segundo a bula do medicamento blinatumomabe, deve ser administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Um ciclo de tratamento tem 28 dias de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias livres de tratamento. Os pacientes devem receber 1 ciclo de tratamento de

indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação. A dose posológica recomendada é de dose fixa de 28 mcg/dia.

A bula do medicamento recomenda a hospitalização no mínimo nos primeiros 3 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Nesse contexto, o modelo do demandante assumiu que todo o tratamento seria feito em ambiente hospitalar.

O custo médio de internação utilizado foi de R\$ 16.608,16 (estimado pelo demandante a partir de 03.04.08.003-9 - INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS / CRÔNICAS AGUDIZADAS; valor médio de R\$ 4.389,30 por um período médio de 7,4 dias; R\$ 593,15/dia).

Adicionalmente, pacientes tratados com blinatumomabe ainda incorrem no custo de troca e manutenção da bolsa com o medicamento (R\$ 496,90 por troca; 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). O demandante estimou que a troca do material seria feita a cada 2,8 dias (logo, 10 trocas por ciclo; totalizando R\$ 4.969,00).

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

Para o comparador, o custo foi baseado nos procedimentos de código 03.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1^a LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS, com valor de R\$ 11.644,00. O custo de administração com paciente hospitalizado, foi determinado através do valor de R\$ 4.389,30.

O demandante ainda considerou o número mediano de ciclos de tratamento por braço, onde os pacientes foram expostos a dois ciclos de blinatumomabe e um ciclo de QT, definido de acordo com dados do estudo BLAST e na coorte histórica do estudo de Gökbüget (2020), respectivamente.

Após a progressão, os pacientes receberiam terapia de resgate, determinado a partir do procedimento 03.04.06.008-9 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT - 2^a LINHA; valor R\$ 1.400,00. O modelo considerou uma média de 4 ciclos de tratamento, e que 100% dos pacientes seriam submetidos à terapia de resgate, sem distinção de comparador.

Também foi considerada a realização do TCTH alogênico estimada pelo demandante a partir de microcusteio com padrão de uso de recursos definido através da opinião de especialistas. O custo do transplante foi fixado em R\$ 110.054 com custo de acompanhamento anual de R\$ 8.169,16. A partir de dados do estudo Gökbüget (2020), considerou-se que a taxa de pacientes realizando o procedimento foi de 14% e 9% para pacientes tratados com blinatumomabe e QT.

Por fim, foi aplicado custo de fim de vida, sendo este de R\$ 1.186,50; estimado a partir do valor médio de internação do paciente tratado com o procedimento 03.03.13.006-7 TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES ONCOLOGICAS (ano de 2023).

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

Os resultados estão detalhados a seguir. O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 111 mil e R\$ 112 mil para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente.

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

Figura 9. Resultado da análise de custo-efetividade. Fonte: material do demandante

De acordo com o demandante, a variável de maior impacto na análise de sensibilidade determinística univariada foi parametrização de SG do braço blinatumomabe (variação dos resultados entre aproximadamente R\$ 70 mil e R\$ 350 mil).

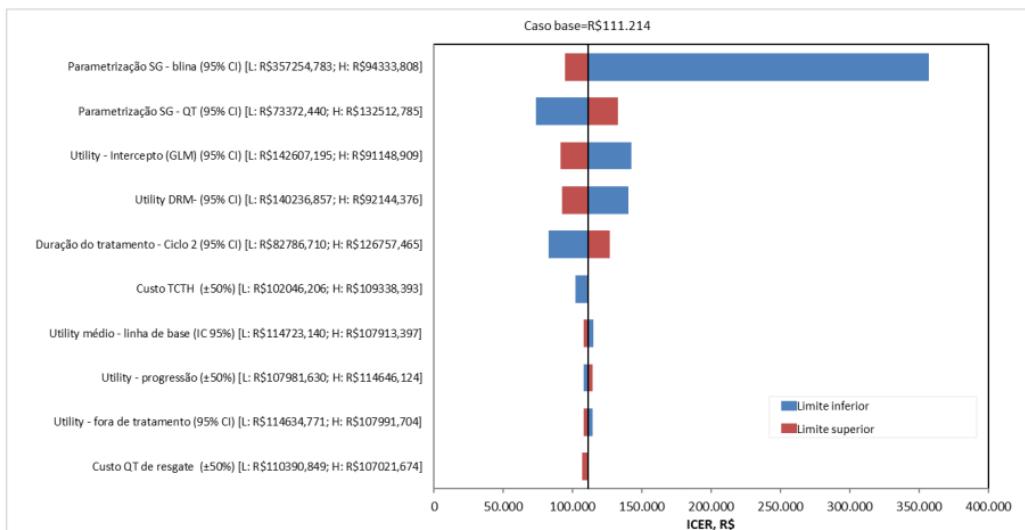


Figura 10. Resultado da análise de sensibilidade univariada. Fonte: material do demandante

Destaca-se que o preço da intervenção em análise não foi testado pelo demandante, possivelmente por se tratar do preço proposto. Todavia, a fim de simular o impacto desta variável no modelo, o Nats realizou uma análise de sensibilidade univariada, onde o preço do blinatumomabe foi variado com o valor máximo de R\$ 8.904,20 (preço SIGTAP 03.04.08.008-0), de modo que a RCUI (R\$/AVAQ ganho) obtida foi de 119 mil/AVAQ ganho. Ou seja, ainda assim a parametrização de SG do braço blinatumomabe foi a variável de maior sensibilidade do modelo. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística também indicaram um maior custo e efetividade com o uso de blinatumomabe, sendo que uma parte das iterações esteve abaixo do limiar de disposição a pagar do MS de até três vezes o valor de referência (isto é, três vezes R\$ 40.000/AVAQ ganho e R\$ 35.000/AV ganho), aplicado para doenças graves; porém uma outra parte esteve acima deste limiar.

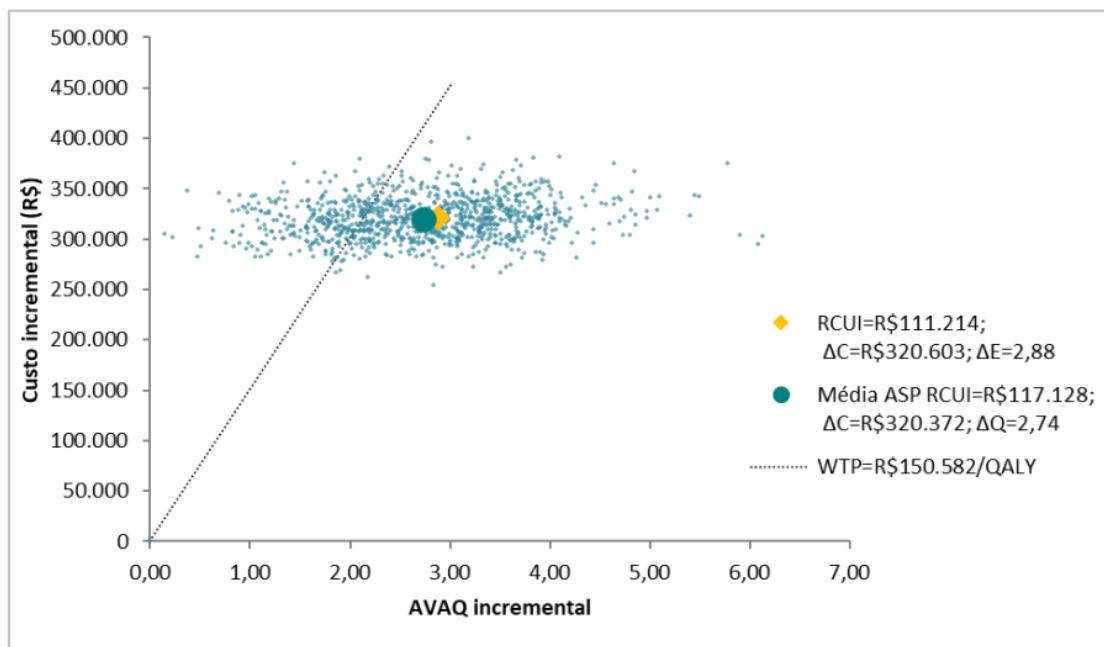


Figura 11. Análise probabilística. Fonte: material do demandante

7.1.1 Análise crítica do NATS

O Nats realizou uma análise crítica do relatório do demandante. Os principais pontos de atenção estão descritos a seguir.

- O modelo de sobrevida particionada foi construído com 3 estados de saúde: livre de progressão, pós progressão e óbito. Os dados de efetividade foram tomados com base no estudo de Gökbüget (2020) (6). Destaca-se que este é um estudo que comparou os dados de blinatumomabe em pacientes com LLA e DRM avaliados no ensaio clínico de braço único BLAST (24) em relação a uma coorte histórica. De acordo com o estudo, nesta coorte histórica foi considerada os melhores cuidados em saúde que foram administrados a critério do médico, porém os detalhes não foram capturados na análise. Ressalta-se que os pacientes dos dois grupos avaliados a partir de dois diferentes estudos apresentaram diferenças em relação a algumas características basais (média de idade, tempo de diagnóstico de LLA e até a DRM, protocolo de quimioterapia), que podem gerar algum impacto nos resultados clínicos desta comparação.
- Em relação aos parâmetros demográficos, o modelo considerou uma média inicial de 45 anos, sendo referenciado o estudo de Gökbüget (2020) (6) destaca-se que tal parâmetro se refere aos pacientes tratados com blinatumomabe; os pacientes da coorte histórica tinham média de idade de 36 anos ($p<0,001$).
- O relatório do demandante sugere o uso de uma taxa de resposta ao tratamento a partir do estudo de Gökbüget (2020) para o braço blinatumomabe de 83,6%; e a partir de opinião de especialista de 8% para o comparador. Não ficou claro

quais seriam os critérios para alcance dessa resposta, e nem como tal informação seria imputada no modelo. Tal valor de 83,6% não foi identificado pelo Nats no mencionado estudo.

Além disso, Gökbuget (2020), o critério para permanência no estado de saúde livre de progressão seria para os “pacientes que atingiram resposta hematológica até a progressão ou morte”. O estudo de Gökbuget (2020) trouxe uma informação comparativa entre os dois braços sugerindo uma redução de 50% de recaída ou óbito naqueles tratados com blinatumomabe (HR 0,50 IC95% [0,32-0,78]); resultado este que poderia sugerir uma maior taxa de resposta para o comparador do que os 8% considerados.

iv) Sobre a extração das curvas, o demandante não apresentou em seu relatório dados numéricos de AIC e gráfico com todas as curvas simuladas/original para avaliação por meio de inspeção visual. Isso permitiria melhor entendimento sobre as escolhas de curvas pelo demandante

v) Em relação aos valores de utilidade, o demandante considerou diferentes valores de utilidade por estado de saúde, ciclo e por braço de tratamento. Observou-se que os valores de utilidade foram menores para o braço da quimioterapia; seria possível considerar apenas os mesmos valores de utilidade por estado de saúde.

Ainda que não exista uma contra-indicação explícita ou recomendação quanto ao uso de tal método, o documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas” cita que “o componente relativo à qualidade de vida no QALY reflete as preferências dos indivíduos por estados de saúde”. Além disso, a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2014) menciona que “já as análises de custo-utilidade (ACU) usam como desfecho “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ ou QALY), obtidos através de índices de utilidade de estados de saúde (utilities) para ponderar os anos de sobrevida”.

vi) O documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas” ainda recomenda, quando possível, o ajuste de parâmetros de utilidade quando o valor de utilidade para uma determinada condição de saúde não estiver disponível para coortes realizadas no Brasil, é possível utilizar dados de outros países desde que seja feito um ajuste por meio de um multiplicador. Isso poderia ser aplicado especialmente no contexto da população ainda viva após cinco anos, onde foram considerados dados de utilidade da população geral do Reino Unido.

vii) Em relação ao tempo de exposição ao tratamento, o relatório do demandante citou que “O número mediano de ciclos de tratamento por braço comparador foi definido de acordo com dados do estudo BLAST, onde os pacientes foram expostos a uma mediana de dois ciclos de blinatumomabe. (72) A QT padrão seguiu o número médio de ciclos observado no controle histórico de Gökbuget et al., 2020. (52)”.

Com base nessa citação e nas informações disponibilizadas na planilha da AVE (apresentada na figura abaixo), entende-se que os pacientes receberiam blinatumomabe no máximo por dois ciclos de tratamento (até 86% no ciclo 1 e até 54% no ciclo 2). Desse modo, os resultados finais podem estar subestimados pois uma parcela dos pacientes, ainda sem progressão, teria indicação para receberem blinatumomabe para além do segundo ciclo. Ressalta-se que os pacientes

sem progressão poderiam receber o tratamento por até 4 ciclos. Corroborando com a importância de considerar tal informação no modelo, o ECR BLAST indicou que 116 pacientes iniciaram o primeiro ciclo (100%; 72,4% completaram), 75 iniciaram o segundo ciclo (64,6% do total; 48,2% completaram), 33 iniciaram o terceiro ciclo (28,4% do total; 20,6% completaram), e 20 iniciaram o quarto ciclo (17,2% do total; 10,3% completaram).

Tx Cycle	Weeks	Timeframe Indicator	Discount Factor	% Starting Cycle	% Cmpl. Cycle	Avg. of %Start & %Cmpl Cycle	On Tx Costs		Receiving Cycle	Cost per Patient Entering Model			
							Total	Meds		IP	OP Vis	Pump	Total
1	0	1	1,00	100,00%	72,41%	86,21%	253.442,36	199.883,79	18.601,00	0,00	0,00	218.484,79	
2	6	1	1,00	64,66%	44,83%	54,74%	253.442,36	126.926,21	11.811,64	0,00	0,00	138.737,84	
3	12	1	1,00	0,00%	0,00%	0,00%	253.442,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
4	18	1	1,00	0,00%	0,00%	0,00%	253.442,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
								Total	326.810	30.413	0	0	357.223
								Total Discounted	326.810	30.413	0	0	357.223

Figura 12. Custos médicos e de administração. Fonte: planilha AE do demandante (aba: "Blin Calc").

Além disso, com base na citação e planilha do modelo, entende-se que para o braço comparador os pacientes receberiam um número maior de ciclos (até 7 ciclos), conforme apresentado abaixo.

FG	FH	Fl	FJ	FK	FL	FM	FN	FO	GF	GG
RFS minus Cumulative Allo-SCT										
Maintenance Chemotherapy Costs, Undiscounted										
Vincristine (IV)										
Prednisolone (oral)										
Mercaptopurine (oral)										
Total										
0,91	1	14522,46	0,00	1	0,00	0,00	1	0,00	14522,46	0,00
0,88	1	0,00	0,00	1	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00
0,85	1	0,00	0,00	1	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00
0,82	1	0,00	0,00	1	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00
0,80	2	12818,42	0,00	1	0,00	0,00	2	0,00	12818,42	0,00
0,78	2	0,00	0,00	1	0,00	0,00	2	0,00	0,00	0,00
0,75	2	0,00	0,00	1	0,00	0,00	2	0,00	0,00	0,00
0,73	2	0,00	0,00	1	0,00	0,00	2	0,00	0,00	0,00
0,71	3	11388,28	0,00	1	0,00	0,00	3	0,00	11388,28	0,00
0,69	3	0,00	0,00	1	0,00	0,00	3	0,00	0,00	0,00
0,67	3	0,00	0,00	1	0,00	0,00	3	0,00	0,00	0,00
0,65	3	0,00	0,00	1	0,00	0,00	3	0,00	0,00	0,00
0,63	4	10179,57	0,00	1	0,00	0,00	4	0,00	10179,57	0,00
0,62	4	0,00	0,00	2	0,00	0,00	4	0,00	0,00	0,00
0,60	4	0,00	0,00	2	0,00	0,00	4	0,00	0,00	0,00
0,59	4	0,00	0,00	2	0,00	0,00	4	0,00	0,00	0,00
0,57	5	9151,32	0,00	2	0,00	0,00	5	0,00	9151,32	0,00
0,56	5	0,00	0,00	2	0,00	0,00	5	0,00	0,00	0,00
0,54	5	0,00	0,00	2	0,00	0,00	5	0,00	0,00	0,00
0,53	5	0,00	0,00	2	0,00	0,00	5	0,00	0,00	0,00
0,52	6	8271,19	0,00	2	0,00	0,00	6	0,00	8271,19	0,00
0,50	6	0,00	0,00	2	0,00	0,00	6	0,00	0,00	0,00
0,49	6	0,00	0,00	2	0,00	0,00	6	0,00	0,00	0,00
0,48	6	0,00	0,00	2	0,00	0,00	6	0,00	0,00	0,00
0,47	7	7513,53	0,00	2	0,00	0,00	7	0,00	7513,53	0,00
0,46	7	0,00	0,00	2	0,00	0,00	7	0,00	0,00	0,00
0,45	7	0,00	0,00	3	0,00	0,00	7	0,00	0,00	0,00
0,39	7	0,00	0,00	3	0,00	0,00	7	0,00	0,00	0,00
0,38	8	0,00	0,00	3	0,00	0,00	8	0,00	0,00	0,00
0,37	8	0,00	0,00	3	0,00	0,00	8	0,00	0,00	0,00
0,36	8	0,00	0,00	3	0,00	0,00	8	0,00	0,00	0,00
0,35	8	0,00	0,00	3	0,00	0,00	8	0,00	0,00	0,00

Figura 13. Custos médicos e de administração. Fonte: planilha AE do demandante (aba: "SOC Calc").

O estudo de Gökbüget et al., 2020 não apresentou o tempo de exposição para o braço comparador. Além disso, no estudo não é descrito quais seriam as possibilidades de tratamento, esquema, tempo de uso e critérios de interrupção. Dessa forma, considera-se tal fato uma limitação para análise, por promover uma incerteza relevante para o braço do comparador. O próprio estudo reportou que “no conjunto de dados históricos, os tratamentos SOC foram administrados a critério do médico e os detalhes não foram capturados para esta análise. Pode-se esperar que, dependendo dos

protocolos nacionais, a quimioterapia tenha sido continuada em pacientes positivos para DRM ou os pacientes possam ter sido encaminhados para transplante de células-tronco”.

A título de comparação, no estudo Gökbüget et al., 2020 o braço do blinatumomabe teve uma mediana de sobrevida livre de recaída de 35 semanas, e no modelo elaborado pelo demandante os pacientes receberam o medicamento por uma mediana de dois ciclos. Por outro lado, no mesmo estudo, a mediana de sobrevida livre de recaída do comparador foi de 8 meses, e no modelo do demandante praticamente metade dos pacientes receberiam até sete ciclos de tratamento. Isso pode ser interpretado como critérios de interrupção diferentes para os braços em questão.

viii) Ainda com base nas últimas duas figuras apresentadas anteriormente, ressalta-se que os custos de administração com paciente hospitalizado foram considerados para os dois primeiros ciclos do tratamento com blinatumomabe. Em caso de ampliação do tratamento com blinatumomabe para além do segundo ciclo, e este não sendo realizado em ambiente hospitalar, o modelo poderia também prever custos com eventos adversos.

ix) No relatório do demandante (capítulo 6.2.5) anteriormente havia sido mencionado que “Uma vez que os estudos BLAST e o controle histórico de Gökbüget et al., 2020, reportaram a incidência de TCTH apenas até a recidiva, o custo do transplante foi modelado separadamente para transplantes realizados antes e depois da progressão. Ao transicionar para o estado “Pós-progressão” os pacientes podem incorrer no custo de TCTH pós-progressão e QT de resgate”. Na sequência (capítulo 6.2.10), é descrito que “a taxa de pacientes realizando o procedimento foi de 14,47% e 9,42% para pacientes tratados com blinatumomabe e QT padrão, respectivamente. Estas proporções foram obtidas a partir de dados individuais dos pacientes incluídos na comparação indireta de Gökbüget et al. 2020”. O Nats em consulta ao estudo não identificou tais proporções. Além disso, não foi reportado qual a proporção faria o procedimento após a recaída.

x) Os resultados de efetividade incremental (AV e AVAQ) podem estar superestimados: 2,88 anos de incremento de AVAQ e 2,84 de incremento de AV. A título de exemplo, a diferença de mediana de SG identificada no estudo de Gökbüget et al. 2020 foi de 9 meses (0,75 anos). Isso pode ter ocorrido em virtude das curvas simuladas e do longo tempo de extração das curvas. O demandante apresentou dados da curva para até 144 meses.

Tal ponto ainda pode ser corroborado ao observar o gráfico de tornado do demandante, cuja variável de SG foi o principal de incerteza, assim como pela observação das curvas extrapoladas de SG. Diferentemente das curvas simuladas pelo demandante, onde o ganho de SG do braço do blinatumomabe parece persistir ao longo dos anos (Figura 6), há períodos onde há sobreposição das curvas no KM de SG do estudo Gökbüget et al. 2020.

Considerando os comentários anteriores, o Nats realizou uma análise complementar, tomando como base a planilha da avaliação econômica disponibilizada pelo demandante, e realizando exclusivamente as seguintes alterações:

- Tempo de exposição ao tratamento → Nats aplicou o tempo de exposição reportado no estudo BLAST para o blinatumomabe: primeiro ciclo (100%; 72,4% completaram), 75 iniciaram o segundo ciclo (64,6% do total; 48,2%

completaram), 33 iniciaram o terceiro ciclo (28,4% do total; 20,6% completaram), e 20 iniciaram o quarto ciclo (17,2% do total; 10,3% completaram).

- **Tempo de exposição ao tratamento** → Como mencionado anteriormente, o estudo de Gökbüget et al., 2020 não apresentou o tempo de exposição para o braço comparador. Além disso, no estudo não é descrito quais seriam as possibilidades de tratamento, esquema, tempo de uso e critérios de interrupção. Dessa forma, considera-se tal fato uma limitação para análise, por promover uma incerteza relevante para o braço do comparador.
- **Substituição dos dados de utilidade da população geral (aba “utility inputs”) por dados brasileiros (25), conforme apresentado abaixo:**

Age Group (Years)		Utility	
Start	End	Male	Female
18	24	0,87	0,87
25	34	0,85	0,85
35	44	0,82	0,82
45	54	0,78	0,78
55	64	0,76	0,76
65	74	0,76	0,76
75	100	0,76	0,76

- **Utilidade por estado de saúde** → ajuste de parâmetros de utilidade quando o valor de utilidade por multiplicador. Os dados de utilidade foram obtidos durante o acompanhamento do estudo BLAST. Por se tratar de um estudo multicêntrico e realizado majoritariamente em países desenvolvidos, utilizou-se a utilidade base do estudo de Janssen (2021) (26) de 0,913. A utilidade em geral da população brasileira é estimada em 0,824 (25). Logo, o fato de conversão como sendo de 0,902. Além disso, para o braço do comparador, aplicou-se a mesma utilidade utilizada no braço do blinatumomabe, conforme apresentado a seguir.

Health-State Utilities	Valor
Blinatumomabe sem recidiva durante o tratamento > 6 meses antes da morte	
Ciclo 1	0,727
Ciclo 2+	0,727
Blinatumomabe sem recidiva após tratamento >6 meses antes da morte	
Ciclo 1	0,727
Ciclo 2+	0,727
SOC sem recidiva >6 meses antes da morte	0,727
Pós-recalda >6 meses antes da morte	0,203
Decréscimo na utilidade com Allo-SCT	Valor
Tempo de acompanhamento (meses)	
1-12	-0,15
13-24	-0,01
25-60	-0,02
61+	0,00

- Após esses ajustes, os seguintes resultados foram obtidos:

- Custos totais: R\$ 556 mil e R\$ 134 mil, respectivamente braço blinatumomabe e comparador.
- Utilidade total: 5,18 e 2,80, respectivamente braço blinatumomabe e comparador.
- Sobrevida: 7,90 e 5,06, respectivamente braço blinatumomabe e comparador.
- **RCEI: R\$ 177 mil/AVAQ.**

- Limitações: incertezas quanto ao tempo de exposição para o braço comparador; quanto ao estudo Gökbüget et al., 2020, utilizado como evidência primária para extração das curvas de sobrevida; de longo prazo quanto aos resultados de efetividade incremental; outros pontos já descritos.

Tabela 11. RCEI: análise complementar feita pelo Nats

Tratamento	Custo total (R\$)	Total AV	Total AVAQ	Custos incrementais (R\$)	AV incremental	AVAQ incremental	RCEI (AVAQ) em R\$
Blinatumomabe	556.281	7,90	5,18	421.717	2,84	2,38	177.161
Quimioterapia padrão	134.564	5,06	2,80				

O Nats realizou uma análise de sensibilidade univariada, onde o preço do blinatumomabe foi variado com o valor máximo de R\$ 8.904,20 (preço SIGTAP 03.04.08.008-0), de modo que a RCUI (R\$/AVAQ ganho) obtida foi de 190 mil/AVAQ ganho.

7.2. Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de blinatumomabe no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 5. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Blinatumomabe	Adequado.
Comparador	Quimioterapia	Adequado.
População-alvo e subgrupo	LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa	Adequado.
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com quimioterapia, com um cenário alternativo, com blinatumomabe e quimioterapia disponíveis (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).	Adequado.
População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos. Foram estimados em torno de 112 a 121 pacientes elegíveis por ano	Parcialmente adequado. Em um levantamento realizado pelo Nats no DATASUS, base SIA-AQ, ano de 2023, todos os estados, filtros por procedimento (03.04.06.023-2), CID (910), e tipo de APAC (inicial) foram identificados 814 pacientes; o que poderia elevar o número final de pacientes elegíveis e por consequência o resultado da AIO (maiores detalhes apresentados na sequência).
Custos e recursos	Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade.	Parcialmente adequado. Os comentários sobre os custos apresentados na análise crítica do NATS no capítulo anterior, em

		especial quanto ao tempo de exposição de tratamento, também são aqui aplicáveis (maiores detalhes apresentados na sequência).
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário = cenário proposto - referência	Adequado.
Análise de sensibilidade	Análise de cenários	Adequado

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de blinatumomabe para pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa.

O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com quimioterapia, com um cenário alternativo, com blinatumomabe e quimioterapia disponíveis (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).

O demandante estimou a população elegível a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos. Inicialmente, foram extraídos dados do DATASUS do número de pacientes com o CID-10 C91.0 iniciando o procedimento 3.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1ª LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS.

A figura a seguir apresenta os dados históricos de pacientes adultos com LLA iniciando o tratamento em primeira linha com o referido procedimento entre os anos de 2018 e 2022, estimados pelo demandante; e a projeção da população brasileira com idade maior ou igual a 19 anos.

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

Figura 14. Dados históricos (2018-2022). Fonte: material do demandante.

Para o ano de 2025 e posteriores, o demandante estimou crescimento populacional de novos pacientes ao ano. Como esta população do Datasus contempla pacientes com LLA em geral, o demandante aplicou proporções de pacientes com LLA de células B precursoras e Ph-, conforme detalhado abaixo.

Parâmetros	Valores	2025	2026	2027	2028	2029
Projeção populacional (19 anos ou mais)	-	163.640.776	165.129.618	166.564.095	167.946.233	169.251.972
Pacientes com LLA 1ª linha	-	557	569	579	590	600
Pacientes com LLA-B¹	78%	435	443	452	460	468
Pacientes com LLA-B² precursoras	93%	404	412	420	428	435
LLA-B precursoras PH⁻²	77%	311	318	324	330	335
LLA-B precursoras PH- em RC1	90%	280	286	291	297	302
LLA-B precursoras PH- em RC1 e DRM+	40%	112	114	117	119	121
População elegível	-	112	114	117	119	121

Figura 15. Projeção da população elegível. Fonte: material do demandante.

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

A figura abaixo apresenta a taxa de difusão simulada, com um cenário base variando a incorporação do blinatumomabe em 30% no primeiro ano, até 70% no quinto ano da análise.

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

Figura 16. Taxa de difusão da AIO. Fonte: material do demandante.

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

Figura 17. Número de pacientes tratados com blinatumomabe e QT, conforme a participação de mercado proposta. Fonte: material do demandante.

Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. O demandante apresentou uma tabela com os custos de tratamento por comparador e ano de tratamento.

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

Figura 18. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento. Fonte: material do demandante.

O demandante apresentou análise de sensibilidade, considerando diferentes cenários para variáveis específicas: 1) Participação de mercado: foram avaliados cenários de menor e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base (figura abaixo); 2) Taxa de pacientes Ph-: variação de $\pm 10\%$ (69% e 85%).

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

Figura 19. Cenários de participação de mercado de blinatumomabe no SUS. Fonte: material do demandante.

Com a incorporação de blinatumomabe, na análise principal do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 10 milhões no primeiro ano, de R\$ 27 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 88 milhões.

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

Figura 20. Avaliação do impacto orçamentário. Fonte: material do demandante

Os resultados das análises de cenário estão apresentados abaixo.

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

Figura 21. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos. Fonte: material do demandante

Nota: * 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.

7.2.1 Análise crítica do NATS

O Nats realizou uma análise crítica do relatório do demandante. Os principais pontos de atenção estão descritos a seguir.

(i) A proposta de uso do blinatumomab é para pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com DRM positiva que já atingiram remissão completa. A tabela 26 do relatório do demandante sugere que o ponto de partida para estimativa da população elegível foi o número de indivíduos iniciando o tratamento, a partir dos dados do DATASUS, do procedimento 03.04.06.023-2.

Em um levantamento realizado pelo Nats no DATASUS, base SIA-AQ, ano de 2023, todos os estados, filtros por procedimento (03.04.06.023-2), CID (910), e tipo de APAC (inicial) foram identificados 814 pacientes; o que poderia elevar o número final de pacientes elegíveis e por consequência o resultado da AIO.

(ii) Algumas das citações apresentadas na Tabela 27 do relatório do demandante não foram identificadas na lista de referências. De todo modo, o Nats realizou buscas na literatura(24,27,28) e considerou as proporções utilizadas (LLA de células B, LLA de células B precursoras, e Ph-) como adequadas.

(iii) Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. Desse modo, os comentários sobre os custos apresentados na análise crítica do NATS no capítulo anterior, em especial quanto ao tempo de exposição de tratamento, também são aqui aplicáveis.

O Nats realizou uma análise complementar, tomando como base a planilha da avaliação econômica disponibilizada pelo demandante, e mantendo os ajustes feitos pelo Nats e mencionados no modelo econômico (tempo de exposição ao tratamento e utilidade). O resultado atualizado da AIO está apresentado abaixo.

Tabela 12. AIO: análise complementar feita pelo Nats

Resumo impacto orçamentário (em reais)					
	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual					
Pacientes em tratamento com QT	112	226	343	462	582
Custo total (R\$)	14.749.787	15.387.717	15.823.526	16.218.892	16.581.481
Cenário alternativo					
Pacientes em tratamento com QT	78	153	217	270	306
Pacientes em tratamento com blinatumomab	34	74	126	191	276

Custo total (R\$)	28.987.616	32.344.133	38.039.465	43.866.584	52.364.207	195.602.006
Impacto orçamentário						
Custo incremental (R\$)	14.237.829	16.956.416	22.215.939	27.647.692	35.782.726	116.840.602

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Conforme descrito no Quadro abaixo, todas as agências de ATS consultadas já analisaram o blinatumomab para DRM.

Quadro 6. Recomendações das Agências internacionais de ATS.

Agência	País	Recomendação	Considerações
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	Favorável	O blinatumomab foi recomendado LLA com Ph negativo previamente tratada em adultos e LLA em remissão com atividade de doença residual mínima. (29)
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escócia	Favorável	Recomendado para pacientes adultos de LLA com Ph negativo com célula B precursora com ou sem CD-19 positivo, primeira ou segunda remissão com doença residual mínima maior ou igual a 0,1%. (30)
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)	Portugal	Favorável	Indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com LLA de células B precursoras, Ph negativo na primeira ou segunda remissão completa com DRM superior ou igual a 0,1%. (31)
Canada's Drug Agency (CDA-AMC)	Canadá	Favorável	Recomendado para o tratamento de LLA com célula B precursora, Ph negativo, CD-19 positivo de pacientes pediátricos ou adultos, na primeira ou segunda remissão completa e doença residual mínima. (32)
The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Medical Services Advisory Committee (MSAC)	Austrália	Favorável	Indicado para o tratamento de LLA com célula B precursora refratária ou recidiva, com doença residual mínima e remissão completa (33).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa (34,35). A busca foi realizada no dia 19 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(i) *ClinicalTrials: B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia \{B-ALL\} / Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed studies / Phase: 3, 4 / Interventional studies.*

(ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (B-cell acute lymphoblastic leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials.gov*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (36–38). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, nenhum medicamento foi identificado para o tratamento de adultos com LLA de células B com DRM positiva que já atingiram remissão completa.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas neste documento, a partir de 1 estudo comparativo de forma indireta (incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS), demonstraram que blinatumomabe foi estatisticamente superior ao tratamento padrão para sobrevida livre de recidiva e sem diferença estatisticamente para sobrevida global. Ressalta-se ainda que o estudo incluído apresentou alto risco de viés por não haver ferramenta apta a avaliação deste delineamento de estudo, e a confiança da evidência, mensurada por GRADE, para os desfechos classificados como crítico e importante foi baixa.

Já as evidências complementares referentes a 6 registros de 3 estudos de braço único reforçam a melhora com o uso do blinatumomabe para os desfechos de SLR, SG, remissão hematológica completa, conversão de DRM e no número de pacientes elegíveis a transplante. Com relação a segurança, em geral os pacientes que usaram blinatumomabe apresentaram eventos adversos gerais e aproximadamente 1/3 tiveram EA com grau maior ou igual a 3.

Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil por AVAQ, mas abaixo do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para

doenças graves. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto em média de aproximadamente R\$ 17 milhões por ano. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (RCEI de R\$ 177 mil/AVAQ; AIO: R\$ 23 milhões/ano).

Por fim, para a população avaliada neste relatório, blinatumomabe é recomendada pelas seguintes agências de ATS: NICE, SMC, INFARMED, CDA-AMC e MSAC.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 81/2024 esteve aberta durante o período de 14 a 25 de novembro do mesmo ano e recebeu quatro inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. Diante disso, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. Na ocasião, uma representante foi consolidada para participar da ação, mas desistiu durante o processo preparatório. Assim, não houve tempo hábil para identificar um novo representante para o tema.

12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica pelo NATS e a discussão com especialistas, os membros do Comitê de Medicamentos debateram a escassez de dados comparativos para a população avaliada, o que levou à consideração da possibilidade de buscar novas evidências com pacientes com doença residual mínima negativa. Essa proposta baseou-se na existência de ensaios clínicos randomizados para essa população e na justificativa do especialista sobre a ausência de um ensaio clínico randomizado específico. Argumentou-se que tais estudos poderiam auxiliar na interpretação da falta de comparações diretas na população-alvo. Diante disso, foi sugerida a apresentação dessas evidências no retorno da consulta pública. Além disso, destacou-se a ausência de uma ferramenta para avaliação do risco de viés no estudo incluído, o que comprometeu a força da evidência. Por fim, alguns membros destacaram o elevado custo do comparador no SIGTAP, o que pode ter influenciado a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Além disso, mesmo com o alto valor do comparador, a RCEI permaneceu acima do limite estabelecido para condições oncológicas, que corresponde a até três vezes o valor de referência. Também foi mencionada a possibilidade de que, no retorno da consulta pública, seja apresentada uma proposta de redução de preço por parte dos fabricantes.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

No dia 14 de março de 2025, na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva. Para essa recomendação, os membros discutiram a razão de custo-efetividade incremental elevada, a escassez de evidências para essa população e a importância da exploração de novos estudos que incluam pacientes sem doença residual mínima, avaliando a aplicabilidade desses dados à população em questão.

Relatório preliminar

14. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório 725 - Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. Brasília - DF. 2022. Disponível em:<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220603_relatorio_725_blinatumomabe_leucemia_linfoblstica_aguda.pdf>.
2. 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 *SEER* database based on the surveillance, epidemiology, and end results (*SEER*) database, 1980 – 2017. *Am J Hematol.* junho de 2021;96(6):650–8.
3. 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):1054.
4. Seth N, Mahajan V, Kedia S, Sutar A, Sehgal K. Minimal Residual Disease (MRD) detection in B- ALL – Experience of a standalone flow cytometry laboratory. *Pediatric Hematology Oncology Journal.* março de 2021;6(1):26–31.
5. Gökbüget N, Dombret H, Giebel S, Brüggemann M, Doubek M, Foa R, et al. Blinatumomab vs historic standard-of-care treatment for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol.* 24 de abril de 2020;104(4):299–309.
6. Kunacheewa C, Lee HC, Patel K, Thomas S, Amini B, Srour S, et al. Minimal Residual Disease Negativity Does Not Overcome Poor Prognosis in High-Risk Multiple Myeloma: A Single-Center Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* maio de 2020;20(5):e221–38.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n.11, de 2 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. Disponível em:<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-11-lla-ph-pediatria__.pdf>.
8. Blincyto®(blinatumomabe). [BULA] Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Disponível em <file:///C:/Users/gabri/Downloads/bula_1733965173429.pdf>. Acesso em 12/11/2024.
9. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016/12/07. 2016;5(1):210.

10. Jabbour EJ, Short NJ, Jain N, Jammal N, Jorgensen J, Wang S, et al. Blinatumomab is associated with favorable outcomes in patients with B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia and positive measurable residual disease at a threshold of 10–4 and higher. *Am J Hematol.* 2022;97(9).
11. Topp MS, Gökbüget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood.* 2012;120(26).
12. Gökbüget N, Zugmaier G, Klinger M, Kufer P, Stelljes M, Viardot A, et al. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Vol. 102, *Haematologica.* 2017.
13. Topp MS, Kufer P, Gökbüget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell - Engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(18).
14. Gökbüget N, Zugmaier G, Dombret H, Stein A, Bonifacio M, Graux C, et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(11).
15. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018;131(14).
16. Gökbüget N, Dombret H, Giebel S, Brüggemann M, Doubek M, Foa R, et al. Blinatumomab vs historic standard-of-care treatment for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2020;104(4).
17. Gökbüget N, Dombret H, Giebel S, Brüggemann M, Doubek M, Foà R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (United Kingdom).* 2019;24(1).
18. Posadzki P., Bajpai R. Is a new approach for rating the quality evidence of effect estimates derived from matched-adjusted indirect comparisons (MAIC) needed? *Cochrane Colloquium.* 2023;
19. Farinasso CM, Rocha AP, Medeiros FC, Marra LP, Silva Parreira PC, Oliveira LA, et al. Mapping the characteristics, concepts and methodologies of matching-adjusted indirect comparison studies assessing pharmacological therapies in oncology: A scoping review protocol. *BMJ Open.* 2023;13(7).

20. NICE. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE - REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2016;
21. MS. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2014;
22. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p..
23. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 5 de abril de 2018;131(14):1522–31.
24. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 10 de dezembro de 2021;19(1):162.
25. Janssen MF, Pickard AS, Shaw JW. General population normative data for the EQ-5D-3L in the five largest European economies. *The European Journal of Health Economics*. 12 de dezembro de 2021;22(9):1467–75.
26. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 1º de fevereiro de 2007;109(3):944–50.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2024 — July 19, 2024.
28. NICE. Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity. [TA589]. 2019. Disponível em:<<https://www.nice.org.uk/guidance/ta589>>..
29. SMC. Blinatumomab 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion (Blincyto®). [SMC2234]. 2020. Disponível em:<<https://scottishmedicines.org.uk/media/5143/blinatumomab-blincyto-final-february-2020-for-website.pdf>>.
30. INFARMED. Relatório Público de Avaliação. Blincyto (blinatumumab). 2022. Disponível em:<<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1431404/Relat%C3%83rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%A3o+de+Blincyto+%28Blinatumomab%29/d376258a-bc26-80a5-6566-821b1bc25d57>>.

31. CDA-AMC. Blincyto for MRD-positive B-cell precursor ALL. pCODR Expert Review Committee Final Recommendation. 2020. Disponível em:<https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10204BlinatumomabMRD%2BBCPALL_fnREC_aprovedbyChair_REDACT_Post29Oct2020_final.pdf>.
32. MSAC. Australian Product Information – Blincyto® (Blinatumomab) Powder for Injection. 2023. Disponível em:<<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-02791-1>>.
33. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
34. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
35. Medicines | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
36. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.

APÊNDICE 1 – Patentes do medicamento blinatumomabe: Blincyto®

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 04 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca nos bancos de dados:

- (1) *Cortellis* e *Orange book*: ["blinatumomab"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

2. Patentes

Para o medicamento blinatumomabe, foram encontrados 4(quatro) documentos patentários na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela A1.

TABELA A1. Documento de patente do medicamento blinatumomabe depositados no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0716611	Anticorpo monoclonal e composição farmacêutica	Viela Bio, INC. (US)	07/09/2027	Produto (macromolécula) ^(a)
PI0919840	Anticorpo monoclonal e composição farmacêutica	Amgen Research (MUNICH) GMBH (DE)	01/10/2029	Produto (macromolécula) ^(a)
BR122019016866	Método para avaliar (analisar) o risco dos efeitos adversos potenciais para um paciente humano mediados pela administração de um anticorpo biespecífico de CD19xCD3	Amgen Research (MUNICH) GMBH (DE)	27/10/2030	Terapia biotecnológica ^(b) ; Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(c)

PI0921482 (sub judice)	Uso de uma construção de anticorpo de cadeia simples biespecífica CD19xCD3 no tratamento de leucemia linfoblástica aguda	Amgen Research (MUNICH) GMBH (DE)	06/11/2029	Novo uso ^(d)
---------------------------	--	-----------------------------------	------------	-------------------------

^(a) Produto (Macromolécula) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. ^(b) Terapia Biotecnológica - Divulgações de abordagens terapêuticas fora da terapia medicamentosa convencional (por exemplo, métodos para vacinação de DNA, vírus para entrega de genes, terapia celular) e com uma aplicação terapêutica direta. ^(c) Diagnóstico, Análise e Ensaio - aplicações analíticas e diagnósticas; ^(d) Novo Uso - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). (Fonte: *Cortellis Intelligence*)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido torne-se de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 24 de nov. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 24 de nov. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 24 de nov. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis/9279.htm. Acesso em 24 de nov. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 24 de nov. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 24 de out. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 24 de nov. de 2024.

APÊNDICE 2 – Estratégia de busca realizada pelo NATS

Quadro A1. Estratégia de busca realizada pelo NATS em 23 de outubro de 2024

Base de dados	Estratégia de busca	Número de publicações recuperadas
Medline (via Pubmed)	("precursor b cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR ("precursor b cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[Title/Abstract] OR "precursor b cell lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "precursor b cell lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "pre b cell leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia pre b cell"[Title/Abstract] OR "leukemia pre b cell"[Title/Abstract] OR "Pre-B-Cell Leukemias"[Title/Abstract] OR "precursor b cell lymphoblastic lymphoma"[Title/Abstract] OR "precursor b cell lymphoblastic lymphoma"[Title/Abstract] OR "pre b all"[Title/Abstract] AND ("blinatumomab"[Supplementary Concept] OR "blinatumomab"[All Fields] OR "blincyto"[All Fields] OR "MEDI 538"[All Fields] OR "MT-103 antibody"[All Fields] OR "antibody MT-103"[All Fields]) AND ("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "medlinestatus medline"[All Fields] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type])	214
Embase	('precursor b-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma':ti,ab OR 'b cell acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'b all (leukemia)' OR 'b cell acute leukemia' OR 'b cell acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-all (leukemia)' OR 'b-acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-cell acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-cell acute lymphoblastic leukemias' OR 'b-cell acute lymphocytic leukaemia' OR 'b-cell acute lymphocytic leukemia' OR 'b-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-cell precursor lymphoblastic leukemia' OR 'b-cell precursor lymphoblastic lymphoma' OR 'b-lineage acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-lineage acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-precursor acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-precursor acute lymphoblastic leukemia' OR 'bcp-all (leukemia)' OR 'acute b-cell leukaemia' OR 'acute b-cell leukemia' OR 'acute b-cell lymphoblastic leukaemia' OR 'acute b-cell lymphoblastic leukemia' OR 'acute b-lymphocytic leukemia' OR 'leukaemia, b-cell, acute' OR 'leukaemia, pre-b-cell' OR 'leukemia, b-cell, acute' OR 'leukemia, pre-b-cell' OR 'pre b-all' OR 'pre-b acute lymphoblastic leukaemia' OR 'pre-b acute lymphoblastic leukemia' OR 'pre-b cell all' OR 'pre-b cell acute lymphoblastic leukaemia' OR 'pre-b cell acute lymphoblastic leukemia' OR 'pre-b-cell leukaemia' OR 'pre-b-cell leukemia' OR 'precursor b-cell acute lymphoblastic leukaemia' OR 'precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia' OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma' OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukemia' OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma' OR 'precursor b-cell lymphoblastic lymphoma' OR 'precursor b-cell lymphoblastic lymphoma' OR 'precursor cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma' OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma' OR 'precursor-b acute lymphoblastic leukaemia' OR 'precursor-b acute lymphoblastic leukemia') AND ('blinatumomab'/exp OR 'amg 103' OR 'amg103' OR 'blinatumomab' OR 'blincyto' OR 'medi 538' OR 'medi538' OR 'mt 103' OR 'mt103') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	63
Cochrane library	#1: [Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" #2: " blinatumomab" OR " blincyto" OR ""MEDI 538" OR "MT-103 antibody" OR "antibody MT-103" #3: #1 AND #2	32
Lilacs	("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras B") OR ("Leucémie-lymphome lymphoblastique à précurseurs B") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras de Linfócitos B") OR ("Leucemia de Células Pré-B") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células B Precursoras") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras Tipo B") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Precursores de Células B") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de	4

Precursors de Linfócitos B")) AND ((blinatumomab) OR (blincyto) OR ("MEDI 538") OR ("MT-103 antibody") OR ("antibody MT-103")) AND db:(("LILACS") AND (instance:"regional")

Fonte: Elaboração própria.

Relatório preliminar

APÊNDICE 3 – Estudos excluídos

Quadro A2. Estudo excluídos na etapa de elegibilidade

Autor	Título	Razão
Buie et al, 2015	Blinatumomab: A First-in-Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	Tipo de estudo
Dombret et al, 2019	Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	População
Hagiwara et al, 2017	EORTC-8D utility values in patients with philadelphia negative (PH-) relapsed/refractory (R/R) B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (B-cell all) receiving blinatumomab versus standard of care (SOC) chemotherapy in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)	Tipo de publicação
Kantarjian et al, 2021	Impact of blinatumomab treatment on bone marrow function in patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	Tipo de publicação
Kantarjian et al, 2017	Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia.	População
Litzow et al, 2024	Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults	População
Stein et al, 2018	Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia.	População
Topp et al, 2016	Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory philadelphia negative b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)	Tipo de publicação
Topp et al, 2016	Health-related quality of life (HRQoL) of blinatumomab versus standard of care (SOC) chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia negative B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)	Tipo de publicação
Topp et al, 2017	Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with standard of care chemotherapy in adults with relapsed/refractory b-precursor acute lymphoblastic leukemia from a randomized phase 3 study	Tipo de publicação
Topp et al, 2018	Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab.	População
Gökbüget et al, 2018	Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Tipo de estudo*
Gökbüget et al, 2020	Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Tipo de estudo*
Topp et al, 2011	Targeted therapy with the T-cell - Engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival.	Tipo de estudo*
Gökbüget et al, 2017	Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia.	Tipo de estudo*
Toppa et al, 2012	Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL.	Tipo de estudo*
Jabbour et al, 2022	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.	Tipo de estudo*

Nota: * foram incluídos no material como evidência complementar.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**