

Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

nº 806

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

2023 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

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

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

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

Grupo Elaborador

Centro Colaborador do SUS - Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde – CCATES

Augusto Afonso Guerra Júnior - CCATES/UFMG

Juliana Alvares-Teodoro - CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acúrcio - CCATES/UFMG

Álex Brunno do Nascimento Martins - CCATES/UFMG

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos - CCATES/UFMG

Ludmila Peres Gargano - CCATES/UFMG

Maiara Silva Araujo - CCATES/UFMG

Nicole Freitas de Mello – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Roberto Lúcio Muniz Júnior - CCATES/UFMG

Revisão

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

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – Coordenadora-Geral Substituta

CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Diretora DGITS/SECTICS/MS



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.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

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

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto 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. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

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 deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Conforme o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes de publicar a portaria decisória.

Apresentação

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

Deliberação Inicial

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

Consulta Pública

A Consulta Pública nº 90/2022, referente ao Protocolo de uso do blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B, foi realizada entre os dias 07 e 26 de dezembro de 2022. Foram recebidas 117 contribuições. As contribuições obtidas por meio do relatório foram, em sua maioria, realizadas por pessoas físicas n = 113 (96,58%). Essas contribuições foram provenientes de profissionais de saúde (n = 93; 79,48%), interessados no tema (n = 2; 1,71%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n = 15; 12,82%) e paciente (n = 1; 0,85%). A maioria das pessoas que participaram como pessoa física são brancas e do sexo feminino, residente na região Sudeste do país e com idade superior a 26 anos.

Quatro contribuições foram feitas pela Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplantes de Medula Óssea (SBTMO), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO), Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), Associação Brasileira de Enfermagem em Oncologia e Onco-Hematologia (ABRENFOH) e da empresa Amgen, em conjunto ou separadamente.

Das 117 opiniões fornecidas, 100 (85,47%) avaliaram a recomendação preliminar da Conitec como muito boa, 14 (11,96%) como boa e 3 (2,56%) como regular.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

De modo geral, as contribuições tinham relação com a ampliação dos critérios de inclusão, eficácia da terapia em termos de sobrevida e como ponte para o transplante alógênico de medula, cuidados domiciliares de pacientes em uso de blinatumomabe e avaliação do risco benefício do uso do blinatumomabe para tratamento de LLA. Uma contribuição destacou a importância da evolução da imunoterapia alvo molecular e sequenciamento genético no tratamento de LLA. Vinte e cinco participantes anexaram documentos ao formulário, cujos conteúdos foram lidos e avaliados.

Foram feitas sugestões para a inclusão dos estudos Brown et al., 2021; Inaba et al., (2020); Locatelli et al., (2021); Locatelli et al., (2022)a; Queudeville, Ebingger (2021), que já fazem parte do conjunto de referências utilizadas na construção deste protocolo. Os estudos Zhao et al., (2019); Wakase et al., (2021); Truong et al., (2021); e Stein et al., (2018) não foram incluídos, visto que se tratam de revisões de literatura e estudo de custo-efetividade, que não atendem à pergunta de pesquisa utilizada para a elaboração deste protocolo. Os estudos de Mejstrikova et al., (2021) e Locatelli et al. (2022)b não foram incorporados, uma vez que não alteram o corpo de evidências e as recomendações do protocolo.

Agradecemos as sugestões recebidas no processo de consulta pública aberto a toda a sociedade brasileira, tanto para pessoas jurídicas, quanto físicas. Muitas sugestões contribuíram, decisivamente, para a melhoria do texto deste PCDT.

O Quadro 1 aponta as sugestões e alterações realizadas em virtude das contribuições no processo de revisão, originadas a partir da consulta pública. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: <https://www.gov.br/participamaisbrasil/anexos-cp-conitec-sctie-n-90-2022-protocolo-de-uso-do-blinatumomabe-para-leucemia-linfoblastica-aguda-lla-b-derivada-pediatrica-em-primeira-recidiva-medular-de-alto-risco>

Quadro 1 - Sumarização das contribuições da Consulta Pública nº 90/2022.

Contribuições	Resposta
INTRODUÇÃO	
Sugestão de inclusão de dados epidemiológicos sobre a recidiva da doença em crianças e adolescentes.	Sugestão acatada. Foram acrescentadas, na introdução deste Protocolo, dados sobre a recidiva da LLA B derivada em crianças e adolescentes.
Sugestão de alteração no texto sobre a estratificação de risco de pacientes com LLA B recaída	Sugestão acatada. O texto foi adequado para esclarecer melhor sobre a estratificação de risco de pacientes com LLA recaída.
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
Sugestão de ampliação da faixa etária para possibilitar o uso do medicamento por pessoas adultas com LLA B recidivada.	Sugestão não acatada. A Portaria SCTIE/MS nº 51, de 1º de junho de 2022 aprova o uso de blinatumomabe para tratamento de LLA B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco.
Sugestão de modificação do texto sobre os critérios de inclusão, tornando-o mais claro e objetivo	Sugestão acatada. O texto foi modificado, de modo a torná-lo mais claro e objetivo.
Sugestão de adequação dos critérios de inclusão <i>“Ter diagnóstico inicial e de primeira recidiva por imunofenotipagem com confirmação da presença da linhagem linfoide B com expressão de CD19 (CD19 positivo independente de outros marcadores).”</i>	Sugestão acatada. O item 5. Critérios de Inclusão foi alterado
Sugestão sobre uso do medicamento após o primeiro ciclo de consolidação. <i>“Ter realizado quimioterapia de indução, seguida por dois ciclos de consolidação deve ser revisto. Apesar de o estudo do Locatelli que embasou o atual documento ter utilizado 2 ciclos de consolidação, já está descrito que o blinatumomabe atua de forma eficaz em</i>	Sugestão não acatada. O relatório de recomendação e a Portaria SCTIE/MS nº 51, de 1º de junho de 2022, que aprova o uso do medicamento, estabelecem que o protocolo utilizado no ensaio clínico pivotal do blinatumomabe (Locatelli et al., 2021) seja seguido. Ademais, não foram apresentadas

Contribuições	Resposta
<p><i>negativar a DRM após a remissão citomorfológica sendo fundamental a sua utilização como ponte para o transplante alogênico, melhorando a sobrevida tanto por reduzir toxicidade do tratamento pré-TMO, como por negativar a DRM e reduzir a recidiva pós-TMO. Dessa forma, a avaliação da DRM após o ciclo de Indução e consolidação poderá já identificar alguns pacientes que estejam em remissão completa, com DRM < 0,1% e que possam se beneficiar do blinatumomabe já após a primeira consolidação. Isso ajudaria a reduzir internamentos e complicações da segunda consolidação, bem como morte por toxicidade e melhoraria o Status/Performance da criança no TMO. Ressaltando que as despesas com internamentos prolongados, infecção fúngica e comprometimento do Status do paciente é uma realidade após ciclos intensivos de quimioterapia. Na minha opinião, o status da DRM com revisão centralizada de um grupo de experts poderia ser um indicador importante para a possibilidade de algumas crianças com excelente resposta a nível de DRM após a primeira consolidação já seguir para blinatumomabe e TMO. Dessa forma a segunda consolidação com quimioterapia não seria obrigatória e já poderia ser com Blinatumomabe.</i></p>	<p>evidências que suportem o uso do medicamento após o primeiro ciclo de consolidação.</p>
<p>Sugestão de inclusão de pacientes LLA B Filadélfia positivo <i>“Exclusão de pacientes portadores de LLA Ph positivo recaídos: apesar dos 2 trials (21 e 25) usados como referência não incluíram pacientes com esta característica vários outros estudos comprovam eficácia e benefício da referida medicação neste contexto. Considerando a sua raridade na população pediátrica (cerca de 4%) e dificuldade de acesso a outras terapias disponíveis no país, entendo como opção terapêutica adequada para esta população.”</i></p> <p><i>“Vale ressaltar que Blinatumomabe também vem mostrando melhora da sobrevida em pacientes com LLA Ph+, especialmente em adultos (Martinelli et al., J Clin Oncol, 2017; Foà et al., NEJM, 2020) e em alguns protocolos pediátricos de LLA refratária/ recidivada que incluíram pacientes Ph+ (Locatelli et al., Ped Blood Cancer, 2022(B). Blinatumomabe também tem se mostrado promissor no tratamento de pacientes adultos com LLA B Ph+ avançada (Kantarjian et al., NEJM, 2017; Franquiz & Short., Biologics, 2020).”</i></p>	<p>Sugestão não acatada. O ensaio clínico que avaliou a eficácia de blinatumomabe para pacientes com LLA B derivada em primeira recidiva medular de alto risco (Locatelli et al., 2021), é restrito à população pediátrica Filadélfia negativo. O relatório de recomendação e a Portaria SCTIE/MS nº 51, de 1º de junho de 2022, que aprova o uso do medicamento, também consideram essa população. Até o momento, não existem evidências de eficácia do blinatumomabe para a população pediátrica cromossoma Filadélfia positivo e, por isso, os critérios de inclusão foram mantidos para LLA B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, cromossoma Filadélfia negativo.</p>

Contribuições	Resposta
Sugestão de inclusão de pacientes refratários ao tratamento após primeira linha com quimioterapia.	Sugestão não acatada. A refratariedade foge ao escopo da Portaria SCTIE/MS nº 51, de 1º de junho de 2022 que aprova o uso do blinatumomabe para LLA B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco.
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
Sugestão de adequação do texto <i>“Pacientes cujo exame por imunofenotipagem para LLA-B seja tenha resultados CD19 negativo”</i>	A sugestão foi acatada. O item 6. Critérios de exclusão foi alterado.
TRATAMENTO	
Sugestão de modificação do esquema de administração do medicamento <i>“A infusão em regime de internação não deve estar restrita aos 9 primeiros dias somente. consideramos maior segurança e melhor aproveitamento das bolsas de medicamentos.”</i> <i>Além disso, discordo do paciente ir com a bomba para casa, uma vez que existem insumos relativamente caros e que não serão inclusos. E ainda são pessoas com baixo entendimento.”</i>	Sugestão não acatada. A bula do medicamento recomenda a internação nos primeiros 9 dias de uso do medicamento. Fica a critério da equipe médica a possibilidade de alta para uso do medicamento em domicílio ou a manutenção da hospitalização.
Sugestão de detalhamento sobre acompanhamento do paciente e fornecimento de bomba de infusão <i>“Para receber o medicamento inicialmente o paciente fica internado no hospital e continua a infusão fora do ambiente hospitalar. Sugerimos inserir orientações e local de referência (o próprio local onde o paciente realiza o tratamento ou outro hospital caso o paciente realize o tratamento em local que funcione apenas ambulatorialmente) que o paciente deve procurar em caso de reações como febre.”</i> <i>“Sugerimos ainda detalhar no protocolo a forma de fornecimento da bomba de infusão. A administração da medicação necessita de uma bomba de infusão (mini bomba portátil) e não está claro se a mesma será fornecida junto ao medicamento.”</i>	Sugestão não acatada. A forma de fornecimento da bomba de infusão, bem como as orientações sobre como se dará o acompanhamento ambulatorial do paciente, são definidos pelos hospitais onde os pacientes são acompanhados e fogem ao escopo deste Protocolo.
Sugestão de inclusão do papel da equipe multidisciplinar no cuidado dos pacientes	Sugestão acatada. Foi incluído texto ressaltando a importância da equipe multidisciplinar
Sugestão de descrição dos modelos de protocolo para a quimioterapia de indução e consolidação. <i>“Ter realizado quimioterapia de indução, seguida por dois ciclos de consolidação é genérica. Proponho que se descrevam os modelos de protocolos para os quais este conceito se aplica.”</i>	Sugestão não acatada. O protocolo de tratamento é definido pelo hospital onde o paciente é acompanhado. O objetivo deste Protocolo é estabelecer as diretrizes para o uso de blinatumomabe, segundo o disposto na Portaria SCTIE/MS nº 51, de 1º de junho de 2022 que aprova o uso do

Contribuições	Resposta
	blinatumomabe para LLA B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco.
Sugestão de modificação do item 8.1 Quimioterapia descrevendo os objetivos do monitoramento da DRM (Doença Residual Mínima).	Sugestão não acatada. Os itens 8.1 e 8.2.8 descrevem os objetivos e os parâmetros para o monitoramento da DRM.
Sugestão de alteração do esquema de administração do medicamento	Sugestão não acatada. O esquema de administração e doses propostos no Protocolo seguem o ensaio clínico pivotal (Locatelli et al., 2020), o relatório de recomendação e a decisão de incorporação do medicamento (Portaria SCTIE/MS nº 51, de 1º de junho de 2022).
TRANSPLANTE	
<p>Sugestão de destaque para a necessidade de contato com um centro transplantador para realização de TCTH após o tratamento com blinatumomabe.</p> <p><i>“Sugiro que exista sempre um centro de transplante associado a liberação do Blinatumomab para que este centro de TMO possa receber o paciente no momento ideal.”</i></p> <p><i>“Acredito que o uso do Blina deve estar vinculado a um centro transplantador, para garantir a real eficácia da medicação”</i></p>	<p>Sugestão acatada. No item 9. Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-ALO) foi ressaltada a necessidade de identificação e contato com centro transplantador para realização do TCTH após o tratamento com blinatumomabe.</p>
<p><i>“Estar cadastrado ou vinculado a Programa de Transplante de Medula Óssea. Considero este um ponto fundamental para correção desta Diretriz, pois esta é, até o momento, a única terapia curativa para LLA de alto risco e o blinatumomabe teve seu papel como consolidação pré TCTH demonstrado nos dois trials randomizados usados como referência para aprovação (referencias 21 e 25), não mostrando eficácia curativa como terapia isolada. O encaminhamento precoce também é fundamental para busca e confirmação de doador e disponibilidade de leito”</i></p> <p><i>“A probabilidade de sobrevida global em um ano foi maior para pacientes que recebeu aloHSCT vs sem aloHSCT após blinatumomabe (87% vs 29%). Estes achados apoiam o uso de blinatumomabe como um tratamento seguro e eficaz em pacientes pediátricos”</i></p>	<p>O estudo de Locatelli et al. (2022) avaliou a sobrevida e remissão da DRM com blinatumomabe em pacientes com LLA B Filadélfia negativo. Observa-se que, em comparação com a quimioterapia padrão, o tratamento com blinatumomabe como 3º ciclo de consolidação pré TCTH resultou em melhores taxas de remissão, independente da DRM inicial. O estudo apresentado corrobora com a necessidade de associar o uso do blinatumomabe aos centros especializados em TCTH.</p>
FINANCIAMENTO	
Contribuições sugerem que seja incluído no protocolo de uso informações acerca da fonte pagadora do medicamento.	Sugestão não acatada. As definições sobre financiamento e procedimentos logísticos para compra e

Contribuições	Resposta
<p><i>“Considerando o custo da referida medicação é imperativa a incorporação neste protocolo de uma alternativa da fonte pagadora. O valor da APAC atual impede sua aquisição pelos hospitais credenciados pelo SUS, manter que o fornecimento será de responsabilidades pelos mesmos tornará este protocolo inviável para rede pública aumentando a desigualdade de acesso e tratamento no país.”</i></p>	distribuição de medicamentos fogem ao escopo deste Protocolo.

Deliberação Final

Os membros da Conitec, presentes na 116ª Reunião do Comitê de PCDT, realizada no dia 16 de março de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo de Uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 803/2023. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

DECISÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO
INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTEIRA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 33, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023.

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

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem os parâmetros sobre o blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos de uso de tecnologias em saúde são resultado de consenso técnico-científico e são formulados conforme rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 803/2023 e o Relatório de Recomendação no 806 – Março de 2023 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo de Uso – Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito da leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica e do uso do blinatumomabe em primeira recidiva medular de alto risco da doença, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e resarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao blinatumomabe.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

ANEXO

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

1. INTRODUÇÃO

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

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), são esperados 10.810 novos casos de leucemia no Brasil na população infantil, adolescente e adulta, para cada ano do triênio 2020-2022, sendo 5.920, em homens e 4.890, em mulheres³. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,55 casos novos para cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres^{3,4}. Na população pediátrica, a LLA se desenvolve mais frequentemente em meninos do que em meninas (relação homem:mulher 55% a 45%)⁵. A LLA é responsável por 25% dos cânceres infantis¹ e representa cerca de 75%-80% das leucemias agudas em crianças⁶.

A leucemia linfoblástica aguda B derivada (LLA-B) é o tipo mais comum de LLA (85%), caracterizada pela proliferação clonal anômala de células precursoras linfoides B e pela predominância em pacientes pediátricos⁷⁻⁹. O Quadro 1 apresenta a classificação da LLA-B.

Quadro 1 - Classificação da leucemia linfoblástica aguda B derivada.

Linfoma/leucemia linfoblástica de células B, sem outra especificação
Linfoma/leucemia linfoblástica de células B, com anormalidades genéticas recorrentes
- Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com hipodiploidia - Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com hiperdiploidia - Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1] - Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com t(v11q23)[rearranjo MLL] - Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com t(12;21)(p13;q22)[ETV6-RUNX1] - Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com t(1;19)(q23;p13.3)[TCF3-PBX1] - Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com t(5;14)(q31;q32)[IL3-IGH] - Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com amplificação intracromossomial do cromossomo 21 (iAMP21) b - Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com translocações envolvendo tirosina quinase ou receptores de citocinas ('BCR-ABL1) b

As alterações e translocações cromossômicas envolvidas fornecem informações sobre a patogênese da LLA-B. As translocações comuns em crianças com a doença incluem t(12;21) [ETV6-RUNX1], presente em 25% da população; t(1;19) [TCF3-PBX1], presente em 5% dos casos; t(9;11) [BCR- ABL1] presente em 3% dos casos; e translocações envolvendo o gene KMT2A (*MLL gene - leucemia mieloide/linfóide ou de linhagem mista*), com vários genes parceiros de fusão, presente em 5% dos casos¹. A LLA-B tipo cromossomo Philadelfia positivo

14

é responsável por 15% a 30% dos casos de LLA-B. Em crianças com idade avançada e adolescentes, a presença do cromossomo Philadelphia está associada a altas taxas de falha do tratamento convencional e recaídas¹⁰. Vários fatores genéticos, mais proeminentemente a síndrome de Down, estão associados a um risco aumentado de LLA, mas a maioria dos pacientes não têm fatores hereditários conhecidos^{11,12}.

Na LLA B derivada, além das anormalidades genéticas, outros fatores prognósticos, como idade, número total de leucócitos no sangue periférico e resposta à quimioterapia, são utilizados para estimar o risco da doença, o que possibilita a classificação em estágios de risco, de baixo a muito alto. O baixo risco está associado à idade menor do que 10 anos, contagem de células brancas menor do que 50.000/ μ L; presença de alterações citogenéticas favoráveis, como trissomia dos cromossomos 4 e 10 ou presença de ETV6-RUNX 1 ou hiperploidia e resposta rápida ao tratamento. No outro extremo está classificada como de alto risco a LLA B derivada em que se identifica falha ao tratamento inicial, presença de rearranjo MLL, hipodiploidia extrema (menos de 44 cromossomos), cromossomo Philadelphia positivo (com rearranjo BCR-ABL-1); amplificação intracromossômica do cromossomo 21 e idade superior a 13 anos. Nesse último caso a conduta terapêutica pode incluir tratamento medicamentoso agressivo seguido por transplante de células hematopoiéticas¹³. Crianças menores de 1 ano são um subgrupo especial de pacientes com piores desfechos¹⁴.

A resposta e o tempo de resposta ao tratamento são fatores prognósticos importantes. A remissão completa, desejável após o tratamento, é definida como a presença de menos do que 5% de blastos na medula óssea e sinal de recuperação hematopoiética. Há casos em que a remissão clínica ocorre, mas uma pequena quantidade de blastos disfuncionais permanece na medula óssea. A presença dessa doença residual mínima (DRM) pode ser detectada por citometria de fluxo e reação em cadeia da polimerase (PCR) em vários momentos durante o tratamento. A sobrevida livre de recidivas em longo prazo está diretamente relacionada à presença e quantificação da DRM em estágios mais precoces ou tardios do tratamento. A detecção de menos do que 0,01% de blastos residuais durante o tratamento está relacionada, como fator preditivo isolado, a maior risco de recidiva precoce e menores sobrevida livre de doença e sobrevida global. A quantificação da DRM é utilizada para a estratificação dos tratamentos pós-remissão utilizados em crianças¹³.

Entre os pacientes pediátricos, mais de 95% atingem remissão completa com o primeiro tratamento e 75% a 85% permanecem livre de doença por cinco anos após o diagnóstico. Em torno de 15% a 20% sofrem recidiva. O prognóstico para pacientes que sofreram recidiva depende do tempo entre o diagnóstico e a recidiva, do local da recidiva e de características citogenéticas e imunofenotípicas¹⁴. De acordo com essas características as recidivas são classificadas em risco padrão ou alto risco. O Quadro 2 apresenta os critérios considerados na classificação de risco da recidiva.

Quadro 2 - Definição do tempo até recidiva conforme o grupo Berlin-Frankfurt-Munster Relapse Study Group e o International study for the treatment of childhood relapsed ALL - IntReALL.

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

Fonte: Adaptado de Locatelli et al., 2012¹⁵ e Blincyto, 2022¹⁶.

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

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

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

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

Fonte: Parker et al., (2010)¹⁷ e Locatelli et al., (2021) ¹⁴.

Em crianças com primeira recidiva medular muito precoce e tardia as sobrevidas globais são de 20% e 40 a 50%, respectivamente. A recidiva após o tratamento inicial é a segunda maior causa de mortalidade relacionada ao câncer em crianças. Para pacientes com primeira recidiva de alto risco, as taxas de sobrevida são menores que as observadas para pacientes com risco padrão. Crianças que apresentam recidiva ao tratamento inicial são candidatas ao transplante de células hematopoieticas após atingirem uma segunda remissão completa^{13,14}.

Pacientes em primeira recidiva requerem quimioterapia agressiva com uma fase inicial de indução, seguida por três blocos de quimioterapia de consolidação. Pacientes em recidiva de alto risco não respondem bem ao tratamento com quimioterápicos. Cerca de 20% das crianças em primeira recidiva morrem devido à resistência ao tratamento ou devido aos eventos adversos agudos ou em longo prazo da quimioterapia ^{13,14}. Para pacientes em primeira recidiva, além da quimioterapia, há diferentes opções de tratamento com imunoterápicos, entre eles, o blinatumomabe.

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

2. METODOLOGIA

A elaboração deste Protocolo de Uso teve como base os resultados advindos da busca bibliográfica realizada na plataforma PubMed/Medline e do Relatório de Recomendação nº 725, de maio de 2022. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

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

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

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

4. DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica para pacientes em primeira recidiva compreende:

- Imunofenotipagem das células blásticas do sangue periférico, medula óssea ou líquor (o perfil antígenico típico é CD10+, CD19+ e TdT+, com expressão mais frequente dos marcadores mieloides CD13 e CD33)¹⁸.
- Biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular "seco" e em caso de quantidade de blastos insuficientes no sangue periférico para a realização da imunofenotipagem;
- Identificação do cromossomo Philadelfia no sangue periférico ou na medula óssea por exame de citogenética convencional ou FISH^{19,20};

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que preencherem os seguintes critérios:

- Idade até 18 anos de idade (19 anos incompletos);
- Diagnóstico inicial e de primeira recidiva por imunofenotipagem com confirmação da presença da linhagem linfoide e exclusão da linhagem mieloide. A origem da linhagem linfoide deve ser diferenciada entre as linhagens B (B derivada, CD19+);

- Primeira recidiva do tratamento para LLA-B classificada como medular de alto risco (**Quadros 2 e 3**); após tratamento de primeira linha com quimioterapia de indução, seguida por dois ciclos de quimioterapia de consolidação;
- Cromossomo Philadelfia negativo.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

- Pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação conhecida ao fármaco ou aos componentes da fórmula (mono-hidrato de ácido cítrico, di-hidrato de trealose, cloridrato de lisina, polissorbato 80 e hidróxido de sódio) do medicamento preconizado neste Protocolo.

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

7. CASOS ESPECIAIS

São considerados casos especiais pacientes nas seguintes situações:

- Gravidez: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do blinatumomabe em mulheres grávidas. O blinatumomabe se insere na categoria B para gravidez e, portanto, não há estudos adequados em mulheres e nem todos os desfechos relacionados à segurança foram avaliados em animais durante a gravidez. Assim, é necessário avaliar o comprometimento de adolescentes em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia antineoplásica.
- Amamentação: ainda não se sabe se o blinatumomabe pode ser excretado pelo leite materno durante a lactação. Lactantes em uso de blinatumomabe devem suspender a amamentação durante tratamento e por pelo menos 48 horas após o uso do medicamento.
- Imunização: não foi estudada a segurança da imunização com vacinas contendo vírus vivos durante ou após o uso do blinatumomabe. Não é recomendada a imunização com esse tipo de vacina pelo menos duas semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e até o retorno dos linfócitos B aos valores normais após o último ciclo com blinatumomabe.
- Histórico ou doença do sistema nervoso central (SNC): há experiência limitada em pacientes com LLA ativa no SNC ou histórico de eventos neurológicos. Os pacientes com histórico ou presença de doença do SNC clinicamente relevante foram excluídos dos estudos clínicos.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

8.1. Quimioterapia

O tratamento da LLA-B é definido pelo protocolo terapêutico adotado no hospital em que o paciente é acompanhado.

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

- 4ª semana - *no final do ciclo de indução* deve ser realizado o acompanhamento da DRM, considerando como nível mínimo de doença residual menos de 10^{-3} blastos na medula;
- 7ª e 10ª semanas - *no final dos 1º e 2º ciclos de consolidação*, deve ser realizado o acompanhamento da DRM, considerando como nível mínimo de doença residual menos de 10^{-3} blastos na medula.
- 14ª semana - *no final do 3º ciclo de consolidação* com blinatumomabe deverá ser realizado um novo acompanhamento, que consiste na verificação de DRM, definida como menos de 10^{-4} células blásticas (Figura 1).

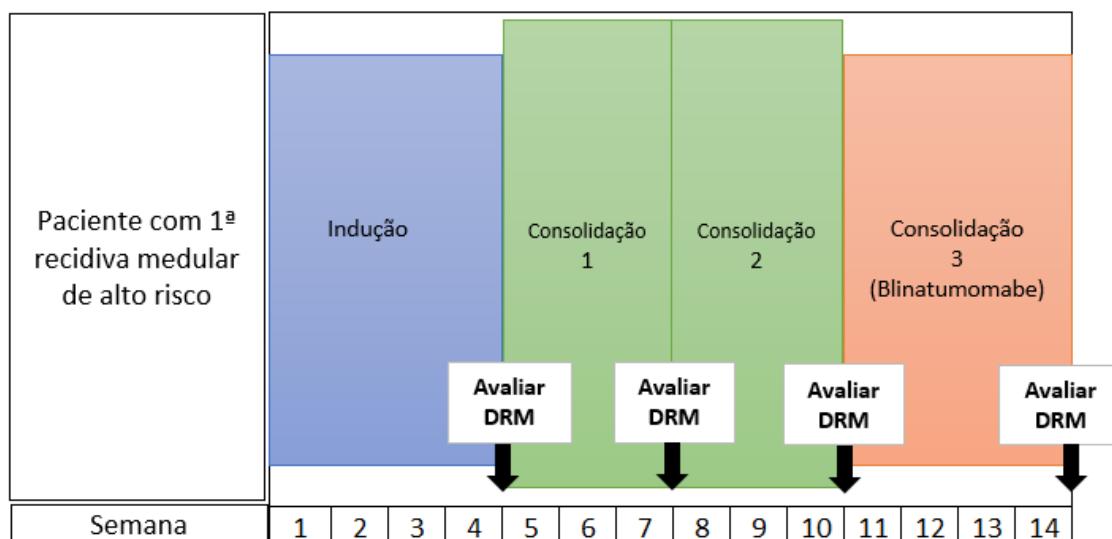


Figura 1 - Esquema de tratamento para LLA-B derivada, 1ª recidiva medular de alto risco.

Legenda: DRM: Doença residual mínima.

Fonte: Adaptado de Locatelli *et al.* (2021)¹⁴.

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

8.2. Tratamento com blinatumomabe

O blinatumomabe é uma molécula ativadora de células T com dois sítios específicos (BiTE®) que promove a ligação simultânea ao CD3 expresso na superfície das células T e ao CD19 expresso na superfície das células B^{16,21,22}. A atividade antitumoral da imunoterapia com blinatumomabe não é dependente das células T contendo um TCR específico ou de抗ígenos peptídicos apresentados pelas células cancerosas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas do抗ígeno leucocitário humano (HLA) das células-alvo²². O blinatumomabe atua como mediador para a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação, quanto as que estão em repouso. O blinatumomabe é associado à regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias e proliferação de células T, que resulta na eliminação de células CD19+²².

8.2.1. Medicamento

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

8.2.2. Esquemas de administração

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

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

Quadro 4 - Dose preconizada de blinatumomabe para tratamento de LLA-B derivada em 1^a recidiva medular de alto risco.

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

20

Fonte: Locatelli *et al.* (2021)¹⁴.

A administração pode ser realizada, preferencialmente, em ambiente hospitalar – pelo menos nos primeiros dias de tratamento, e a solução deve ser infundida em bomba de infusão sob fluxo constante. A bomba de infusão deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e possuir alarme.

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

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

TEMPO DE INFUSÃO	TAXA DE INFUSÃO
10 mL/hora	24 horas
5 mL/hora	48 horas
3,3 mL/hora	72 horas
2,5 mL/hora	96 horas

Fonte: Blincyto, 2022²².

O registro do medicamento recomenda a hospitalização do paciente no mínimo nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo com blinatumomabe (3º ciclo de consolidação)¹⁶. Além disso, recomenda que o paciente seja acompanhado por um profissional de saúde durante todo o período de administração do medicamento. A necessidade de manutenção da internação deve ser avaliada pela equipe profissional responsável pelo paciente.

A quimioterapia intratecal profilática é preconizada antes e durante a terapia com blinatumomabe, a fim de prevenir a recidiva de LLA no sistema nervoso central^{16,22,23}.

Preconiza-se a utilização de dexametasona na dose de 10 mg/m² (não excedendo 20 mg), via oral ou intravenosa, 6 a 12 horas antes do início de blinatumomabe (dia 1), seguido de 5 mg/m² de dexametasona, via oral ou intravenosa, em até 30 minutos do início de blinatumomabe (dia 1).

8.2.3. Preparo do medicamento

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

Além do frasco que contém 38,5 mcg de blinatumomabe na forma de pó liofilizado para solução injetável, o medicamento contém um frasco com 10 mL de solução estabilizante intravenosa (IV). Esta solução não deve ser utilizada para reconstituir o blinatumomabe e sua função é garantir a estabilidade do medicamento na bolsa de infusão IV¹⁶.

Instruções para reconstituição:

- 1) Adicionar 3 mL de água estéril para injetáveis sem conservantes ao longo das paredes do frasco. Não adicionar diretamente sobre o pó liofilizado.
- 2) Girar suavemente o conteúdo do frasco. Não agitar. Evitar formação de espuma em excesso.
- 3) A solução deve estar totalmente reconstituída, límpida a discretamente opalescente e de incolor a discretamente amarela. A solução não deve ser utilizada caso se apresente turva ou com precipitado.
- 4) O volume final após reconstituição será de 3,1 mL. A concentração final será de 12,5 mcg/mL. É importante utilizar esses valores para cálculo de dose e evitar subdose ou sobredose.

Preparo da bolsa de infusão:

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

Nota: Para o preparo da bolsa de infusão de pacientes com peso inferior e superior a 45kg, seguir as orientações dos **Quadros 6 e 7**.

Quadro 6 - Volumes para adicionar à bolsa IV para pacientes com peso maior ou igual a 45 kg.

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)			270 mL
Solução Estabilizante IV			5,5 mL
Dose	Duração da infusão	Taxa de infusão	Blinatumomabe reconstituído
28 mcg/dia	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL ^a
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL ^b
	72 horas	3,3 mL/hora	8 mL ^c
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL ^d

ASC: área da superfície corporal.

Legenda:

- a. Um frasco de blinatumomabe é necessário para a preparação de todas essas doses.
- b. Dois frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 48 horas a uma taxa de 5 mL/hora.
- c. Três frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora.
- d. Quatro frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 96 horas a uma dose de 2,5 mL/hora.

Fonte: Adaptado de Blincyto, 2022 ²².

Quadro 7 - Volumes para adicionar à bolsa IV para pacientes com peso inferior a 45 kg.

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)			270 mL	
Solução Estabilizante IV			5,5 mL	
Dose	Duração da infusão	Taxa de infusão	ASC (m ²)	Blinatumomabe reconstituído
15 mcg/m ² /dia	24 horas	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL ^a
			1,4 – 1,49	2 mL ^a
			1,3 – 1,39	1,8 mL ^a
			1,2 – 1,29	1,7 mL ^a
			1,1 – 1,19	1,6 mL ^a
			1 – 1,09	1,4 mL ^a
			0,9 – 0,99	1,3 mL ^a
			0,8 – 0,89	1,1 mL ^a
			0,7 – 0,79	1 mL ^a
			0,6 – 0,69	0,86 mL ^a
			0,5 – 0,59	0,72 mL ^a
			0,4 – 0,49	0,59 mL ^a
	48 horas	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL ^b
			1,4 – 1,49	3,9 mL ^b
			1,3 – 1,39	3,7 mL ^b
			1,2 – 1,29	3,4 mL ^b
			1,1 – 1,19	3,1 mL ^b

Dose	Duração da infusão	Taxa de infusão	ASC (m ²)	Blinatumomabe reconstituído
		3,3 mL/hora	1 – 1,09	2,8 mL ^a
			0,9 – 0,99	2,6 mL ^a
			0,8 – 0,89	2,3 mL ^a
			0,7 – 0,79	2 mL ^a
			0,6 – 0,69	1,7 mL ^a
			0,5 – 0,59	1,4 mL ^a
			0,4 – 0,49	1,2 mL ^a
			1,5 – 1,59	6,3 mL ^c
			1,4 – 1,49	5,9 mL ^c
			1,3 – 1,39	5,5 mL ^d
			1,2 – 1,29	5,1 mL ^d
			1,1 – 1,19	4,7 mL ^d
			1 – 1,09	4,2 mL ^d
			0,9 – 0,99	3,8 mL ^d
		2,5 mL/hora	0,8 – 0,89	3,4 mL ^d
			0,7 – 0,79	3 mL ^d
			0,6 – 0,69	2,6 mL ^a
			0,5 – 0,59	2,2 mL ^a
			0,4 – 0,49	1,8 mL ^a
			1,5 – 1,59	8,4 mL ^e
			1,4 – 1,49	7,9 mL ^e
			1,3 – 1,39	7,3 mL ^e
			1,2 – 1,29	6,8 mL ^e
			1,1 – 1,19	6,2 mL ^e
			1 – 1,09	5,7 mL ^e
			0,9 – 0,99	5,1 mL ^f
			0,8 – 0,89	4,6 mL ^f
			0,7 – 0,79	4 mL ^f

ASC: área da superfície corporal.

Legenda:

- a. Um frasco de blinatumomabe necessário para a preparação de todas essas doses.
- b. Dois frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m²/dia infundida durante 48 horas a uma taxa de 5 mL/hora para pacientes de ASC superior a 1,09 m²
- c. Três frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m²/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora para pacientes com ASC superior a 1,39 m²
- d. Dois frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m²/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora para pacientes com ASC de 0,70 m² a 1,39 m²
- e. Três frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m²/dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora para pacientes com ASC superior a 0,99 m².
- f. Dois frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m²/dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora para pacientes com ASC de 0,50 m² a 0,99 m².

Fonte: Adaptado de Blincyto, 2022 ²².

8.2.4. Armazenamento e estabilidade

As condições de armazenamento e o tempo de estabilidade do blinatumomabe estão descritos no **Quadro 8**¹⁶.

Quadro 8 - Condições de armazenamento e estabilidade

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

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

Legenda: ¹Após data de fabricação.

Fonte: Blincyto, 2022²².

8.2.5. Eventos adversos

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

Tabela 1 - Ocorrência dos eventos adversos graves

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

Tabela 2 - Ocorrência dos eventos adversos frequentes

Eventos adversos frequentes	Frequência de ocorrência
Pirexia	69,2%
Reações relacionadas à infusão	43,4%
Infecções – agente patogênico não especificado	42,1%
Dor de cabeça	32,9%
Anemia	22,8%
Trombocitopenia	20,9%
Neutropenia febril	20,2%
Edema	20,0%
Neutropenia	19,7%
Erupção cutânea	16,7%
Aumento de enzimas hepáticas	16,1%
Doenças infecciosas causadas por bactérias	15,4%
Tremor	15,2%
Tosse	15,1%
Leucopenia	13,4%
Dor nas costas	13,3%
Calafrios	13,0%
Hipotensão	12,8%
Viroses infecciosas	12,7%
Imunoglobulinas diminuídas	12,5%
Síndrome de liberação de citocinas	11,6%
Taquicardia	11,3%
Insônia	10,7%
Doenças infecciosas causadas por fungos	10,6%
Dor nas extremidades	10,2%

8.2.6. Critérios de interrupção

O paciente deve ser avaliado pela equipe médica assistente e conforme o protocolo de tratamento do hospital, para verificar a necessidade de interromper o tratamento. Os principais motivos de interrupção temporária ou suspensão do tratamento envolvem eventos adversos neurológicos. A síndrome de liberação de citocinas, quando identificada, pode requerer a interrupção temporária ou suspensão do tratamento. O mesmo se aplica à ocorrência de reações à infusão, síndrome de lise tumoral e pancreatite^{16,21}. O Apêndice 1 apresenta as diretrizes para o monitoramento e tratamento destes eventos adversos.

8.2.7. Benefícios esperados

O tratamento medicamentoso busca os seguintes benefícios:

- **Aumento da sobrevida global (SG)** - tempo decorrido entre o início do tratamento até óbito por qualquer causa, independente da condição clínica na última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não^{14,24,25};
- **Aumento da sobrevida livre de doença (SLD)** - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência de blastos leucêmicos detectados por citologia no sangue periférico, medula óssea ou em sítio extramedular^{14,24,25};
- **Diminuição da doença residual mínima em todas as fases da terapia**^{14,24,26} – a doença residual mínima (DRM) é relacionada à presença de células leucêmicas sobreviventes à quimioterapia ou radioterapia, que resulta na recidiva da doença e ocorre quando são encontradas células leucêmicas (blastos) na medula óssea e, mais raramente, no sangue periférico²⁶.

8.2.8. Monitoramento da doença mínima residual (DRM)

O principal objetivo clínico do monitoramento da DRM é determinar a resposta ao tratamento e o risco de recidiva da doença. Sua mensuração pode ser realizada por meio da citometria de fluxo (imunofenotipagem) e de reação em cadeia da polimerase (PCR)²⁶. A detecção da DRM é determinante para se prever o desempenho dos tratamentos já empregados e para a definição de estratégias terapêuticas adicionais.

A obtenção de um status de DRM negativa por citometria de fluxo multiparâmetro pode estar associada a uma melhora significativa da sobrevida. Além disso, foi demonstrado que a DRM é um preditor de recidiva da doença^{14,18,24}.

8.2.9. Avaliação da remissão

A remissão completa ocorre quando a presença de blastos na medula for menor que 5% e a hematopoiése estiver em regeneração¹⁷. A doença residual mínima indetectável, que

caracteriza a remissão, é definida por citometria de fluxo com sensibilidade de pelo menos 1×10^{-4} após um ciclo do medicamento^{14,17,25}.

8.2.10. Detecção de falha terapêutica

Considera-se falha terapêutica quando, após o 3º ciclo de consolidação com o uso de blinatumomabe, o paciente apresentar DRM igual ou maior a 10^{-4} blastos¹⁴.

8.2.11. Critérios de resposta

- Ao final dos ciclos de indução e dos 1º e 2º ciclos de consolidação, é considerada resposta ao tratamento, quando o paciente apresenta DRM $\leq 10^{-3}$ blastos^{14,24,25}.

- Ao final do 3º ciclo de consolidação, é considerada resposta ao tratamento com blinatumomabe, quando o paciente apresenta DRM $\leq 10^{-4}$ blastos^{14,24-26}.

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

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

Nota: É preconizado que seja identificado e contatado um centro transplantador para realização do TCTH-ALO posterior ao tratamento com blinatumomabe.

10. MONITORAMENTO

Devem ser realizados exames antes e durante o tratamento com blinatumomabe, conforme **Quadro 9**.

Quadro 9 - Monitoramento clínico dos pacientes com LLA-B em uso de blinatumomabe

Item	Avaliação inicial	Após cada ciclo ^a
Citometria de fluxo, citogenética, biologia molecular para identificação do tipo de mutação; cromossomo Phialdelfia	X	
Hemograma com contagem de plaquetas	X	X

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

^a: conforme recomendado pelo estudo de fase 3 do medicamento²⁵. Nota: para a monitorização laboratorial devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolos utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, da imunofenotipagem, dos achados citogenéticos e moleculares, idealmente com determinação quantitativa DRM na medula óssea²⁸.

O êxito ao tratamento não depende somente do uso do medicamento, mas também de quão orientados e apoiados estão os responsáveis por estes pacientes durante os cuidados domiciliares. É necessário que a equipe multidisciplinar esteja preparada para dar suporte aos cuidadores.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

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

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

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

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

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

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica; do rituximabe para a poliquimioterapia do linfoma folicular e do linfoma difuso de grandes células B; e dos trastuzumabe e pertuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“Tabela do SUS”) não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de

transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

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

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

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13. REFERÊNCIAS

1. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am [Internet]*. 2015 Nov 4;62(1):47–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4250840/>
2. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–39.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2019. 2019 [cited 2022 Sep 21]. p. 1–122. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA*

Cancer J Clin [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Sep 21];68(6):394–424. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>

5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med [Internet]. 2015;373(16):1541–52. Available from: <http://files/30/Hunger e Mullighan - 2015 - Acute Lymphoblastic Leukemia in Children.pdf>
6. Ching-Hon Pui, William E. Evans. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052603> [Internet]. 2006 Jan 12 [cited 2023 Jan 26];5(354):166–78. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra052603>
7. Moorman A V. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica [Internet]. 2016 Mar 31 [cited 2022 Sep 22];101(4):407. Available from: [/pmc/articles/PMC5004393/](https://pmc/articles/PMC5004393/)
8. Zerbini MCN, Soares FA, Paes RP. World Health Organization Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008 – major changes from the 3rd edition, 200. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2008;8. Available from: <http://files/101/Zerbini et al. - 2008 - World Health Organization Classification of tumors.pdf>
9. Irving JAE, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood [Internet]. 2016;128(7):911–22. Available from: <http://files/38/Irving et al. - 2016 - Integration of genetic and clinical risk factors i.pdf>
10. Harvey RC, Tasian SK. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv [Internet]. 2020;4(1):218–28. Available from: <http://files/41/Harvey e Tasian - 2020 - Clinical diagnostics and treatment strategies for .pdf>
11. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, Van Den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. Blood [Internet]. 2014 Jan 2 [cited 2022 Sep 21];123(1):70–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24222333/>
12. Queudeville M, Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). J Clin Med [Internet]. 2021 Nov 4;10(12):2544. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/12/2544>
13. Horton TM SC. Risk group stratification and prognosis for acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents. uptodate [Internet]. 2022;[Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/risk-group-stratification-and-prognosis-for-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoblastic-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=acute+lymphoblastic%0Aleukemia+risk&topicRef=6245&source=see_link
14. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: a Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2021;325(9):843–854. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02248616/full>
15. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood [Internet]. 2012 Jan 19;120(14):2807–16. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>
16. Amgen. Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Nov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393859>

17. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman A V., et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Dec 12 [cited 2022 Sep 22];376(9757):2009. Available from: [/pmc/articles/PMC3010035/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010035/)
18. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. *Blood Adv*. 2022 Feb;6(3):1004–14.
19. Jain S, Abraham A. BCR-ABL1-like B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma: A Comprehensive Review. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Sep 21];144(2):150–5. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/144/2/150/433665/BCR-ABL1-like-B-Acute-Lymphoblastic-Leukemia>
20. Farias MG, Castro SM de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Sep 21];40(2):91–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/bpml/a/hqbmPwpLN5tLzxRX3kdnSpg/abstract/?lang=pt>
21. Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, Subklewe M, Roboz GJ, Zugmaier G, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer*. 2020 Jul 15;126(14):3192–201.
22. Blincyto® (blinatumomab). Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda [Internet]. 2022. Available from: https://www.amgen.com.br/~media/Themes/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/br_blincyto_pt_pi_resubmission_cds-v12-and-cpil-v10_clean.ashx?la=pt-BR&hash=551DEFBE0B1D1CCA5D6B5C08D8043C31
23. Hatta Y, Hayakawa F, Yamazaki E. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia-3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL). *Int J Hematol* [Internet]. 2020;112(4):439–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32812190>
24. Locatelli F, Eckert C, Hrusak O, Buldini B, Sartor M, Zugmaier G, et al. Blinatumomab overcomes poor prognostic impact of measurable residual disease in pediatric high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Aug;69(8):e29715.
25. 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* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2022 Sep 21];97(9):1135–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.26634>
26. 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* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Sep 21];21(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7037356/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037356/)

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

BLINATUMOMABE

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

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

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

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

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

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

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

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Blinatumomabe

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

APÊNDICE 1 - OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO COM BLINATUMOMABE

Evento	Grau ou sua caracterização (quando disponível)	Conduta	
		Pacientes com menos de 45 kg	Pacientes com 45 kg ou mais
Síndrome de Liberação de Citocina (SLC)	Grau 3 - Febre, com hipotensão com necessidade de vasopressores (com ou sem vasopressina) /ou hipóxia que requer cânula nasal de alto fluxo, máscara facial, máscara sem respirador ou oxigenoterapia com máscara de Venturi.	<p>Interromper o uso do medicamento até resolução. Reiniciar blinatumomabe 5 mcg/m²/dia.</p> <p>Aumentar para 15 mcg/m²/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.</p>	<p>Interromper o uso do medicamento até resolução. Reiniciar blinatumomabe 9 mcg/dia.</p> <p>Aumentar para 28 mcg/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.</p>
	Grau 4 - Febre, com hipotensão requerendo múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina) ou hipóxia requerendo ventilação com pressão positiva utilizando CPAP, BiPAP, intubação ou ventilação mecânica.	<p>Interromper o uso de blinatumomabe permanentemente.</p>	
Eventos neurológicos	Convulsão	<p>Interromper o uso de blinatumomabe permanentemente caso ocorra mais de uma convulsão.</p>	
	Grau 3 - Eventos graves e significantes, mas que não representam risco à vida. É indicada hospitalização ou prolongamento desta, é incapacitante e provoca limitação do autocuidado nas atividades cotidianas.	<p>Interromper o uso de blinatumomabe até que o evento neurológico seja, no máximo, grau 1 (leve) por pelo menos 3 dias.</p> <p>Reinic平ar o uso do medicamento a 5 mcg/m²/dia.</p> <p>Aumentar para 15 mcg/m²/dias após 7 dias caso a toxicidade não recorra.</p> <p>Considerar uso de anticonvulsivante apropriado.</p> <p>Se a toxicidade ocorreu com o uso de 5 mcg/m²/dia ou se resolver após mais de 7 dias, interromper o medicamento permanentemente.</p>	<p>Interromper o uso de blinatumomabe até que o evento neurológico seja, no máximo, grau 1 (leve) por pelo menos 3 dias.</p> <p>Reinic平ar o uso do medicamento a 28 mcg/dia após 7 dias, caso a toxicidade não recorra. Para o reinício, use 24 mg de dexametasona com redução gradual em 4 dias. Como profilaxia secundária, considerar o uso de anticonvulsivante apropriado.</p> <p>Se a toxicidade ocorreu com o uso de 9 mcg/dia ou se resolver após mais de 07 dias, interromper o medicamento permanentemente</p>

Evento	Grau ou sua caracterização (quando disponível)	Conduta	
		Pacientes com menos de 45 kg	Pacientes com 45 kg ou mais
	Grau 4 – Eventos com consequências que representam risco de morte quando é indicada intervenção urgente.	Interromper o medicamento permanentemente.	
Outras reações clinicamente relevantes	Grau 3 (excluindo infecções)	Interromper o uso de blinatumomab até que a reação adversa seja no máximo grau 1 (leve). Reiniciar o uso do medicamento a 5 mcg/m ² /dia. Aumentar para 15 mcg/m ² /dia após 7 dias se paciente não apresentar nova toxicidade.	Interromper o uso de blinatumomab até que a reação adversa seja no máximo grau 1 (leve). Reiniciar o uso do medicamento a 9 mcg/m ² /dia. Aumentar para 28 mcg/dia após 7 dias se paciente não apresentar nova toxicidade.
	Grau 4 (excluindo infecções)	Considerar a interrupção permanente do medicamento.	

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

Nota: evento neurológico Grau 1: leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção.

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

APÊNDICE 2 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

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

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

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

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O grupo desenvolvedor deste Protocolo de Uso foi composto por metodologistas do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFMG), sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SETICS/MS) e revisão externa de especialista. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e o termo de confidencialidade.

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

A proposta de elaboração do Protocolo de Uso do blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco foi apresentada na 104ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 22 de novembro de 2022. Participaram desta reunião representantes da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES/MS), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE): do Departamento de Gestão e Incorporação de

38

Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS). Os membros da Subcomissão presentes na reunião recomendaram pautar a apreciação do documento na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Consulta pública

A Consulta Pública nº 90/2022, para a elaboração do Protocolo de Uso do blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, foi realizada entre os dias 07/12/2022 e 26/12/2022. Foram recebidas 117 contribuições, que podem ser verificadas em: (<https://www.gov.br/participamaisbrasil/anexos-cp-conitec-sctie-n-90-2022-protocolo-de-uso-do-blinatumomabe-para-leucemia-linfoblastica-aguda-lla-b-derivada-pediatica-em-primeira-recidiva-medular-de-alto-risco>).

3. Busca da evidência e recomendações

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

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

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

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

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

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

Intervenção: Blinatumomabe

Comparador: Quimioterapia padrão

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

Métodos e resultados da busca:

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

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

Base de dados	Estratégia	Resultado
PUBMED	(((((leukem* and (lymphoblast* or lymphoid* or lymphocyt* or lymphat*) and (acut*))) or ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])) or (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma OR Leukemia, Acute Lymphoblastic OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute OR Leukemia, Lymphocytic, Acute OR Lymphoblastic Leukemia OR Lymphoblastic Leukemia, Acute OR Lymphoblastic Lymphoma OR Lymphocytic Leukemia, Acute OR Acute Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, Acute Lymphocytic OR Lymphoma, Lymphoblastic OR Acute Lymphoid Leukemia OR Leukemia, Acute Lymphoid OR Lymphoid Leukemia, Acute OR Leukemia, Lymphoid, Acute OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1 OR Lymphocytic Leukemia, L1 OR L1 Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, L1 Lymphocytic OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1 OR ALL, Childhood OR Childhood ALL OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1 OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2 OR Lymphocytic Leukemia, L2 OR L2 Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, L2 Lymphocytic OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2 OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2 OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive)) AND (("blinatumomab" [Supplementary Concept]) or (Blinatumomab or MT-103 antibody OR antibody	336 Resultados 28/07/2022

Base de dados	Estratégia	Resultado
	MT-103 OR Blinacyto OR MEDI-538 OR bscCD19xCD3 OR MT103))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	
EMBASE	('acute lymphoid leukemia cell line'/exp OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma'/exp OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma' OR 'leukemia, acute lymphoblastic'/exp OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'leukemia, lymphoblastic' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute' OR 'leukemia, lymphocytic, acute'/exp OR 'lymphoblastic leukemia'/exp OR 'lymphoblastic leukemia, acute'/exp OR 'lymphoblastic lymphoma'/exp OR 'lymphocytic leukemia, acute' OR 'acute lymphocytic leukemia'/exp OR 'leukemia, acute lymphocytic' OR 'lymphoma, lymphoblastic'/exp OR 'acute lymphoid leukemia'/exp OR 'leukemia, acute lymphoid' OR 'lymphoid leukemia, acute' OR 'leukemia, lymphoid, acute' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l1'/exp OR 'lymphocytic leukemia, l1' OR 'l1 lymphocytic leukemia' OR 'leukemia, l1 lymphocytic' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, childhood' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, l1' OR 'all, childhood' OR 'childhood all' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, l1' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l2'/exp OR 'lymphocytic leukemia, l2' OR 'l2 lymphocytic leukemia' OR 'leukemia, l2 lymphocytic' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, l2' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, l2' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, philadelphia- positive' OR (leukem* AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat*) AND acut*)) AND ('blinatumomab'/exp OR ((mt 103' AND antibody OR antibody) AND 'mt 103') OR blinacyto OR 'medi 538' OR bsccd19xcd3 OR mt103 OR gtpl7384) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)	250 Resultados 28/07/2022
Cochrane	Blinatumomabe	97 Resultados
Lilacs	(Leukem\$ OR leucem\$ OR lymphblast\$ OR lymphoid\$ OR lymphocyt\$ OR lymphat\$ OR linfoblást\$ OR linfoid\$ OR linfocit\$) and (Blinatumomab OR blinatumomabe)	2 Resultados 28/07/2022
Clinical Trials	Blinatumomab	18 Resultados de estudos completos
Total		703

Resultados da busca

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

Quadro B - Estudos incluídos pelo demandante

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

Análise e apresentação dos resultados

Resumo das evidências:

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

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

O estudo de Locatelli e colaboradores foi classificado como risco de viés incerto devido ao não cegamento dos pacientes, profissionais de saúde e avaliadores de desfecho. Como no

estudo de Brown, é possível que a falta de cegamento não tenha introduzido viés, pois os desfechos principais são avaliados de forma objetiva, por isso, o risco é considerado incerto.

Não foi realizada meta-análise.

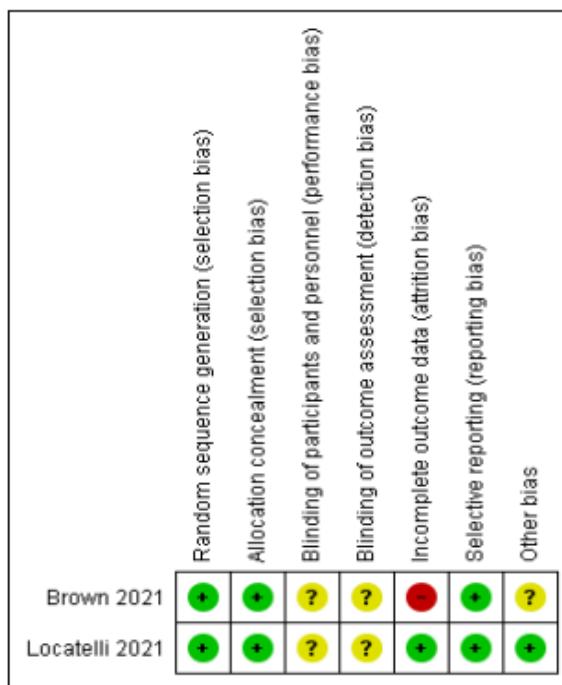


Figura A - Avaliação do risco de viés segundo ferramenta Cochrane apresentada no Relatório de Recomendação nº725

4. Referências

Brown, Patrick A., Lingyun Ji, Xinxin Xu, Meenakshi Devidas, Laura E. Hogan, Michael J. Borowitz, Elizabeth A. Raetz, et al. "Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial". *JAMA* 325, no 9 (2 de março de 2021): 833–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0669>.

Locatelli, Franco, Gerhard Zugmaier, Carmelo Rizzari, Joan D. Morris, Bernd Gruhn, Thomas Klingebiel, Rosanna Parasole, et al. "Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-Risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial". *JAMA* 325, no 9 (2 de março de 2021): 843–54. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987>.

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

APÊNDICE 3- HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório nº 806/2023 [Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 33, de 20/12/2023]	Primeira versão do Protocolo de Uso do blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco	Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco [Relatório de Recomendação nº 725/2022 e Portaria SCTIE/MS nº 51/2022]	Não possui



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**