



Brasília, DF | Julho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1013

Blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária

2025 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Astrid Wiens Souza

Ana Laura Carraro

Ariane Gonçalves Silva de Araújo

Vinicius Lins Ferreira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

Propriedade Intelectual (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

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

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Yara Andrade Marques- CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS
Clementina Corah Lucas Prado - 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).

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

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

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

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [tipo de estudo]) elaborada pelo demandante.....	18
Tabela 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.....	19
Tabela 3. Resultados para o desfecho sobrevida global.....	25
Tabela 4. Resultados para taxa de remissão completa, DRM negativa e TCTH alogênico	27
Tabela 5. Resultados de sobrevida livre de evento e duração da remissão completa.....	28
Tabela 6. Resultados de QVRS na dimensão saúde global/qualidade de vida do EORTC QLQ-C30, no primeiro ciclo de tratamento.....	29
Tabela 7. Desfechos de segurança reportados no estudo TOWER.....	30
Tabela 8. Avaliação do risco de viés do ECR TOWER, utilizando a ferramenta RoB2 por desfecho.	32
Tabela 9. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats.	34
Tabela 10. Tempo de exposição por ciclo de tratamento: braço blinatumomabe. Fonte: elaborado pelo NATS.....	48
Tabela 11. Tempo de exposição por ciclo de tratamento: braço do comparador. Fonte: elaborado pelo NATS.....	48
Tabela 12. RCEI: análise complementar feita pelo Nats	50
Tabela 13. AIO: análise complementar feita pelo Nats	54
Tabela 14. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 29/2025.....	59
Tabela 15. Resultado atualizado ACE (cenário – base; Nats) – considerando novo preço proposto.....	73

QUADROS

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	17
Quadro 3. Publicações incluídas pelo demandante, mas excluídas pelo Nats.....	22
Quadro 4. Característica da população geral incluída no estudo TOWER.	24
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.....	36
Quadro 6. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.....	50
Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com LLA-B r/r	55
Quadro 8. Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia em avaliação presentes nas contribuições enviadas à CP nº 29/2025.	60
Quadro 9. Contribuições enviadas à CP nº 29/2025 sobre os efeitos positivos e facilidades e efeitos negativos e dificuldades da tecnologia em avaliação.....	63

Quadro 10. Contribuições enviadas à CP nº 29/2025 sobre os efeitos positivos e facilidades e efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias indicadas para a mesma condição de saúde.....	66
Quadro 11. Estudos citados nas contribuições da consulta pública e os motivos da sua não inclusão.	70
Quadro 12. Quantidade de pacientes por ciclo de tratamento do estudo Tower.....	73
Quadro 13. Resultado atualizado AIO (cenário – base; Nats) – considerando novo preço proposto	74
Quadro 14. Resultado atualizado AIO (cenário – base; Nats) – considerando novo preço proposto e apenas os custos de aquisição dos medicamentos.....	74

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats	21
Figura 2. Probabilidade de sobrevida global	26
Figura 3. Probabilidade de sobrevida livre de evento	29
Figura 4. Representação esquemática do modelo. Fonte: material do demandante	38
Figura 5. Resposta hematológica em 12 semanas (estudo TOWER). Fonte: material do demandante	39
Figura 6. Curva de SLE. Fonte: material do demandante.....	39
Figura 7. Curva de SG. Fonte: material do demandante.....	40
Figura 8. Parâmetros de utilidade. Fonte: material do demandante.....	40
Figura 9. Preço proposto para incorporação de blinatumomabe. Fonte: material do demandante.....	41
Figura 10. Posologia recomendada para o blinatumomabe. Fonte: material do demandante.....	41
Figura 11. Custo do comparador. Fonte: material do demandante.....	42
Figura 12. Custo do tratamento de resgate. Fonte: material do demandante.....	43
Figura 13. Resultado da análise de custo-efetividade. Fonte: material do demandante.....	43
Figura 14. Resultado da análise de sensibilidade univariada. Fonte: material do demandante	44
Figura 15. Análise probabilística. Fonte: material do demandante	45
Figura 16. Custos médicos e de administração. Fonte: planilha AE do demandante (aba: "blincyto Calc").....	46
Figura 17. Custos médicos e de administração. Fonte: planilha AE do demandante (aba: "SOC Calc").....	47
Figura 18. Dados históricos (2018-2023): Pacientes iniciando o tratamento em 2 ^a linha. Fonte: material do demandante.	51
Figura 19. Projeção da população elegível. Fonte: material do demandante.....	52
Figura 20. Taxa de difusão da AIO. Fonte: material do demandante.....	52
Figura 21. Número de pacientes tratados com blinatumomabe e QT, conforme a participação de mercado proposta. Fonte: material do demandante.....	52
Figura 22. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento. Fonte: material do demandante.....	53
Figura 23. Cenários de participação de mercado de blinatumomabe no SUS. Fonte: material do demandante.	53
Figura 24. Avaliação do impacto orçamentário. Fonte: material do demandante.....	53

Figura 25. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos. Fonte: material do demandante	53
Figura 26. Nova proposta de preço do medicamento.	71
Figura 27. Novos resultados apresentados pelo demandante (análise de custo-efetividade).	72
Figura 28. Novos resultados apresentados pelo demandante (análise de impacto orçamentário).	72

Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO.....	11
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2 Tratamento recomendado	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1 Preço proposto para incorporação.....	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	17
6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats.....	18
6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos.....	22
6.2.2 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	25
Sobrevida global (SG)	25
Taxa de remissão completa, DRM negativa e TCTH alogênico.	26
Sobrevida livre de eventos (SLE) e duração da remissão.....	27
Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)	29
6.2.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	30
Eventos adversos de grau ≥ 3	31
Eventos adversos graves	31
Descontinuação do tratamento por eventos adversos.....	31
6.2.4 Avaliação da qualidade dos estudos.....	31
6.2.5 Certeza geral das evidências (GRADE)	33
6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	36
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
7.1 Avaliação econômica	36
7.1.1 Análise crítica do NATS	45
7.2 Impacto orçamentário	50
7.2.1 Análise crítica do NATS	54
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	55
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	56
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	57
12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL.....	58
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	58
14. CONSULTA PÚBLICA	59
14.1 Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública	59
14.4 Contribuições para o tópico evidências científicas.....	68
14.5 Contribuições para o tópico estudos econômicos.....	70
14.6 Considerações pós-consulta pública	74
15. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO FINAL	75
16. RECOMENDAÇÃO FINAL	75
17. DECISÃO FINAL.....	75
18. REFERÊNCIAS	76
APÊNDICES	82

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Blinatumomabe.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária.

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

Introdução: A LLA é um câncer hematológico que se caracteriza pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfoide. Essa condição faz com que os linfoblastos sejam produzidos de forma excessiva, e vão se acumulando na medula óssea, impedindo assim, o desenvolvimento de células sanguíneas saudáveis, como hemácias e plaquetas. Podem afetar células da linhagem T ou B, sendo a última a mais comum, representando 75% a 80% dos casos. Cerca de 71 a 89% dos pacientes adultos com LLA são cromossomo Philadelphia negativos (Ph-). Cerca de 50% dos adultos não conseguirão alcançar a remissão a longo prazo com protocolos de quimioterapia de primeira linha. Para pacientes com a doença recidivada ou refratária não existe tratamento padronizado. Dessa forma o blinatumomabe surge como uma alternativa para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, Ph negativo com doença recidivada ou refratária.

Pergunta: Blinatumomabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, com Ph- e com doença recidivada ou refratária?

Evidências clínicas: Foram incluídas duas publicações referentes a um único ECR aberto (TOWER) que respondeu à pergunta de pesquisa. A evidência mostrou superioridade estatisticamente significativa do blinatumomabe *versus* quimioterapia para quase todos os desfechos de eficácia incluídos. Blinatumomabe reduziu em 29% o risco de morte por qualquer causa (HR = 0,71, IC95%: 0,55 a 0,93, p= 0,01), com uma maior taxa de pacientes alcançando remissão completa em relação ao grupo submetido à quimioterapia, com diferença de 19,3 (IC95% :9,9 a 28,7, p< 0,001) pontos percentuais. Para os pacientes que atingiram remissão completa, foi identificado uma maior taxa de pacientes com DRM negativa no grupo blinatumomabe, com diferença de 28 (IC95%: 9 a 47, p = NR) pontos percentuais. Na análise de sobrevida livre de eventos, blinatumomabe também foi superior com uma redução estatisticamente significativa de 45% no risco de recidiva ou morte nos pacientes que alcançaram remissão (HR = 0,55; IC95%: 0,43 a 0,71, p<0,001). Contudo, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à taxa de transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico (24% *versus* 24%, p = NR) e duração da remissão que foi de 7,3 meses (IC95%:5,8 a 9,9) com blinatumomabe *versus* 4,6 meses (IC95%:1,8 a 19,0) com quimioterapia. Na análise da qualidade de vida relacionada à saúde, blinatumomabe retardou significativamente o tempo para deterioração clinicamente relevante na dimensão saúde global/qualidade de vida ou morte, reduzindo o risco para esse desfecho em 34% (HR = 0,66, IC95%: 0,48 a 0,92, p = 0,009). Em relação à segurança, embora a frequência de eventos adversos graves tenha sido maior com o uso de blinatumomabe (61,8% *versus* 45,0%, p = 0,004), não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em relação à ocorrência de eventos adversos de grau \geq 3 (p = 0,214) ou à descontinuação do tratamento devido a eventos adversos (p = 0,334). Todos os desfechos foram julgados com alto risco de viés, impactados principalmente pelas perdas de seguimento no grupo quimioterapia. A qualidade da evidência foi moderada para sobrevida global, remissão completa e sobrevida livre de eventos, enquanto todos os outros desfechos foram avaliados com qualidade da evidência baixa, exceto duração da remissão que foi avaliado com qualidade da evidência muito baixa.

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade (sobrevida particionada) na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, blinatumomabe, versus a opção terapêutica atual disponível no SUS, quimioterapia padrão. O demandante propõe um preço para incorporação de R\$ 8.280,90 por frasco-ampola de 38,5 microgramas/mL. Os dados clínicos foram baseados especialmente no ensaio clínico TOWER. O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 248 mil e R\$ 206 mil para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (RCEI de R\$ 537 mil/AVAQ), quando considerado que os pacientes podem chegar até 9 ciclos de tratamento.

Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de blinatumomabe. Foram estimados em torno de 76 a 78 pacientes elegíveis por ano. Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. Com a incorporação de blinatumomabe, na análise principal do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 5 milhões no primeiro ano, de R\$ 12 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 45 milhões. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (AIO: R\$ 17 milhões/ano), quando considerado que os pacientes podem chegar até 9 ciclos de tratamento.

Experiências internacionais: O blinatumomabe foi recomendado para adultos com LLA com célula B precursora recidivados ou refratários pelas agências National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), Canada's Drug Agency (CDA-AMC) e Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificados medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com LLA-B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária (r/r). Contudo, duas CAR T-cell resultaram para a população LLA-B r/r: obecabtagene autoleucel para adultos (FDA 2024), e tisagenlecleucel para pessoas até 25 anos de idade (FDA, 2017; EMA, 2018; e Anvisa, 2022).

Considerações finais: As evidências clínicas inferem benefício do blinatumomabe com superioridade em sobrevida global, remissão completa e sobrevida livre de eventos (qualidade da evidência moderada), além de taxas de DRM negativa e ganhos na QVRS (qualidade da evidência baixa). Não houve diferença nos eventos adversos grau ≥ 3 ou descontinuação, mas houve aumento significativo de eventos adversos graves (qualidade baixa), requerendo maior atenção para o manejo adequado.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 80/2024 esteve aberta de 14 a 25 de novembro do mesmo ano, e 13 pessoas se inscreveram, mas nenhuma atendia às especificidades da Chamada. Diante disso, foi realizada uma busca ativa junto a especialistas e associações de pacientes. No relato, a participante mencionou ter sido diagnosticada, aos 16 anos, com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B e cromossomo Ph-. Ela realizou três anos de sessões quimioterápicas, além de algumas sessões de radioterapia. Contudo, a doença retornou após oito meses. Assim, realizou o primeiro transplante em 2017, mas a doença recidivou após um ano e meio. Desse modo, fez imunoterapia com dois ciclos de blinatumomabe e, posteriormente, outro transplante em 2019. Desde então, a doença entrou em remissão completa, e ela retomou suas atividades cotidianas.

Recomendação preliminar: No dia 14 de março de 2025, na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros presentes do Comitê de Medicamentos deliberaram por maioria absoluta que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de blinatumomabe para pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária. A decisão considerou a razão de custo-efetividade incremental acima do limiar e uma expectativa de redução de preço da tecnologia pelo demandante durante a consulta pública.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 29/2025 recebeu 120 contribuições. Os respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação do blinatumomabe para a indicação proposta com base nos seguintes aspectos: superioridade da tecnologia quando comparada à quimioterapia por apresentar mais benefícios clínicos, menor toxicidade, maior ganho de sobrevida e maior taxa de remissão da doença. Também mencionaram sua utilização como uma alternativa terapêutica para pacientes adultos com LLA recidivada ou refratária; a garantia de acesso ao tratamento pelo sistema público; a gravidade da doença; a resposta clínica positiva com poucos ciclos do medicamento; a economia de custos; e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Em termos de efeitos negativos, citaram a dificuldade de acesso e de administração prolongada em ambiente hospitalar, o aparecimento de eventos adversos e a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde que administram o medicamento. No que se refere às contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas, a maioria destacou a melhora na sobrevida global e da sobrevida livre de doença com o uso de blinatumomabe na população recidivada/refratária destacando principalmente os benefícios como terapia ponte para o transplante de medula óssea, assim como a falta de opções terapêuticas efetivas para essa população no SUS. As contribuições para o tópico de estudos econômicos destacaram que a redução de eventos finais (como o manejo de complicações/hospitalizações, uso de outros quimioterápicos, infecções e transfusões) pode reduzir o custo final e pontuaram a possibilidade de um menor número de ciclos na prática clínica, o que poderia também levar a uma

redução de custos. Uma nova proposta comercial foi feita pelo demandante, que levou a uma RCEI de R\$ 243 mil/AVAQ e AIO de R\$ 40 milhões em cinco anos. Nas análises conduzidas pelo Nats, a RCEI foi de R\$ 474 mil/AVAQ e a AIO de R\$ 79 milhões em cinco anos.

Nova proposta de preço: O fabricante do blinatumomabe, Amgen, ratifica a concessão de desconto de 39% sobre o PF0% vigente, oferecendo uma nova proposta de R\$ 7.287,19/unidade na apresentação de 38,5 mg/10 mL. Novas análises foram elaboradas, considerando as novas propostas e, com a redução de preço do blinatumomabe, o novo valor da RCEI ficou R\$ 243 mil/AVAQ e um impacto orçamentário incremental de cerca de R\$ 40 milhões ao longo de 5 anos (para 2 ciclos de tratamento). Análises complementares conduzidas pelo Nats, indicaram uma RCEI atualizada de R\$ 474 mil/AVAQ e a AIO de R\$ 79 milhões em cinco anos (quando considerado que os pacientes podem chegar até 9 ciclos de tratamento).

Contribuições do comitê de medicamentos na apreciação final: Na 23^a reunião extraordinária da Conitec, após a apresentação dos dados da consulta pública, os membros do Comitê de Medicamentos debateram que mesmo considerando a nova proposta de preço do demandante e o uso de apenas dois ciclos de blinatumomabe na prática clínica, os ganhos de efetividade permanecem baixos em pacientes recidivados/refratários, resultando em uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) ainda elevada, especialmente mediante um cenário de priorização dos recursos para indicação desse medicamento em um estágio mais precoce com ganhos maiores de efetividade

Recomendação final: Aos 30 (trinta) dias do mês de junho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 23^a reunião extraordinária da Conitec, deliberaram por maioria simples manter a recomendação de não incorporação do blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária. Para essa recomendação, considerou-se principalmente os elevados valores da RCEI, associados as incertezas das evidências para a população avaliada.

Decisão: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-52-de-23-de-julho-de-2025-643893372>

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED (PMVG 18%)	R\$ 11.426,15
Preço final proposto para incorporação	R\$ 7.287,19
Desconto sobre preço CMED	36,22%
Custo de tratamento por paciente (anual)	R\$ 296 mil (dois ciclos de tratamento)
Resultado da análise de custo-efetividade	R\$ 243 mil/AVAQ
População estimada	76 a 78 pacientes/ano
Impacto orçamentário	Ano 1: R\$ 4 milhões; Ano 5: 11 milhões; Cinco anos acumulados: 40 milhões

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um câncer hematológico que se caracteriza pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfoide. A LLA faz com que os linfoblastos sejam produzidos de forma excessiva, e vão se acumulando na medula óssea, impedindo assim, o desenvolvimento de células sanguíneas saudáveis, como hemácias e plaquetas (1,2). Podem afetar células da linhagem T ou B, sendo a última a mais comum, representando 75% a 80% dos casos. Os principais sintomas são fadiga, falta de ar, tontura, sangramentos, febre, baço e fígado aumentados, que estão associados a diminuição da produção de células sanguíneas (3).

O cromossomo Philadelphia (Ph) é a alteração citogenética mais comum em adultos (1), sendo que 71 a 89% são Ph negativos (Ph-). No SUS, pacientes com diagnóstico recente de LLA fazem exame de cariótipo e pesquisa de BCR-ABL por RT-PCR (REVERSE TRANSCRIPTION POLYMERASE CHAIN REACTION) no material de medula óssea (informação obtida por especialista). A positividade deste gene está associada a um pior prognóstico (4).

Mesmo após o tratamento com quimioterápicos, alguns pacientes não atingem a remissão completa (caracterizada pela presença de menos do que 5% de blastos na medula óssea e sinal de recuperação hematopoiética), ou ainda apresentam mais do que 5% de blastos leucêmicos (4), o que caracteriza a leucemia refratária. Já a LLA é considerada recidivada quando o paciente alcança a remissão, mas por conta de um baixo número de células sanguíneas normais há um retorno de células de leucemia na medula. Estudos apontam que 50% dos adultos com LLA não conseguirão alcançar a remissão a longo prazo com protocolos de quimioterapia de primeira linha, principalmente devido à recidiva (5).

Dados epidemiológicos da LLA são escassos. Estima-se que no Brasil a incidência de leucemia é de 4,7 casos por 100.000 habitantes com 3,2 óbitos a cada 100.000 habitantes (6), sendo que LLA representa cerca de 12% das leucemias no adulto. A LLA é um câncer com maior incidência em crianças do que em adultos, sendo que cerca de 60% dos pacientes com a doença são diagnosticados antes dos 20 anos de idade (1).

4.2 Tratamento recomendado

No SUS, não há Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) para LLA de linhagem B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária. Para a LLA cromossoma Philadelphia positivo de crianças, adolescentes e adultos o uso do Mesilato de Imatinibe é recomendado (7). Já para LLA B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco foi recomendado o Blinatumomabe, conforme o Relatório de Recomendação nº 725 de maio/2022 (8), um ativador de células T biespecíficas CD19/CD3 que pode melhorar os desfechos isoladamente ou em combinação com outras terapias de LLA de células B (9).

Para a LLA Ph- o tratamento é realizado com quimioterapia convencional, entretanto, para pacientes com a doença recidiva ou refratária não existe tratamento padronizado, sendo que nesse estágio pode ser considerado a realização do transplante de medula óssea (10). Dessa forma o blinatumomabe surge como uma alternativa para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, Ph negativo com doença recidivada ou refratária.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O blinatumomabe é uma molécula bispecífica ativadora de células T que se liga especificamente ao CD19 expresso na superfície das células de origem da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Ele ativa as células T endógenas e medeia a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação quanto as que estão em repouso. O blinatumomabe é associado com regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias e proliferação de células T, e resulta na eliminação de células CD19+ (11).

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Blinatumomabe
Nome comercial	Blincyto®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 38,5 mcg. Cada embalagem contém 1 frasco-ampola e 1 frasco-ampola de 10 mL de Solução Estabilizante para uso intravenoso (IV).
Detentor do registro	Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA®
Fabricante	Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA®
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento de pacientes com LLA de linhagem B recidivada ou refratária. Indicado para o tratamento de adultos com LLA de células B com doença residual mínima (DRM) positiva que já atingiram remissão completa. Indicado para o tratamento de LLA de células precursoras B com CD-19 positivo e cromossomo filadélfia negativo, na fase de consolidação.
Indicação proposta	Para o tratamento de pacientes com LLA de linhagem B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária.
Posologia e Forma de Administração	É administrado com uma infusão intravenosa contínua. Um ciclo único de tratamento tem 28 dias de infusão contínua, seguido de um intervalo de 14 dias livres de tratamento. Os pacientes podem receber 2 ciclos de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação. Recomenda-se hospitalização no mínimo nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo.

	<p>Terapia de manutenção de até 4 ciclos adicionais pode ser utilizada seguindo o tratamento de consolidação:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ciclo de indução 1: do primeiro ao sétimo dia de tratamento deve ser administrado 9mcg/dia, do oitavo ao vigésimo oitavo deve ser administrado 28mcg/dia e após deve haver o intervalo de 14 dias livres de tratamento. – Ciclo de indução 2: do primeiro ao vigésimo oitavo dia de tratamento deve ser administrado 28mcg/dia, e após, 14 dias livres de tratamento. – Ciclos de consolidação 3 ao 5: do primeiro ao vigésimo oitavo dia de tratamento deve ser administrado 28mcg/dia, e após, 14 dias livres de tratamento. – Terapia de manutenção contínua ciclos 6 ao 9: do primeiro ao vigésimo oitavo dia de tratamento deve ser administrado 28mcg/dia, e após, 56 dias livres de tratamento. <p>As bolsas de infusão de BLINCYTO devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas, ou 96 horas.</p>
Patente	<p>PI0716611 [produto (macromolécula); vigência prevista até 07/09/2027]; PI0919840 [produto (macromolécula); vigência prevista até 01/10/2029]; PI0921482 (novo uso; vigência prevista até 06/11/2029)*</p>

*Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Fonte: Bula do medicamento aprovada pela Anvisa (11)

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

Cuidados e Precauções: A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Mulheres lactantes devem descontinuar e a amamentação durante e por pelo menos 48 horas após o tratamento.

Os frascos de Binatumomabe e de solução estabilizante IV devem ser protegidos da luz e não devem ser congelados. A bolsa IV preparada contendo solução para infusão de Blinatumomabe deve ser armazenada e transportada em temperatura de 2°C a 8°C e não deve ser congelada, caso não seja administrada dentro dos prazos e temperaturas indicados, ela deverá ser descartada. Não usar a Solução Estabilizante IV para reconstituir o blinatumomabe. Não usar o medicamento fora do prazo de validade.

Eventos adversos: As reações adversas mais graves são: infecções, eventos neurológicos, neutropenia/neutropenia febril, síndrome da liberação de citocinas e síndrome lise tumoral.

Reações adversas mais frequente: pirexia, infecções - agente patogênico não especificado, reações relacionadas à infusão, dor de cabeça, anemia, trombocitopenia, edema, neutropenia, neutropenia febril, erupção cutânea, aumento das enzimas hepáticas, tosse, doenças infecciosas causadas por bactérias, tremor, síndrome de liberação de citocinas, leucopenia, imunoglobulinas diminuída, viroses infecciosas, hipotensão, dor nas costas, calafrios, taquicardia, insônia, dor nas extremidades e doenças infecciosas causadas por fungos.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço praticado em compras públicas (SIASG)**
38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML	R\$ 8.280,90	R\$ 11.426,15	R\$ 8.725,47

*CMED outubro de 2024.

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

Fonte: o autor.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante apresentou a seguinte pergunta de pesquisa: “Blincyto® (blinatumomabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, com Ph- e com doença recidivada ou refratária?”. Essa pergunta foi estruturada no formato PICOS, conforme apresentado na Tabela 1. Contudo, devido à ausência de DDT ou PCDT publicados para a população em questão, o demandante não definiu o comparador. Ademais, também não foram especificados os desfechos relevantes de eficácia e segurança para essa pergunta.

Tabela 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [tipo de estudo]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária.
Intervenção (tecnologia)	Blincyto® (blinatumomab)
Comparador	Sem restrição de comparador.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou QVRS.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

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

Fonte: Dossiê do demandante, página 33.

A busca foi abrangente sendo realizada nas principais bases de dados até dezembro de 2023, utilizando as plataformas PubMed, Embase, LILACS e The Cochrane Library. A estratégia de busca foi adaptada de acordo com cada base de dados, sendo utilizados termos relacionados a doença e a intervenção, combinados com os operadores booleanos AND e OR, sem restrição para idiomas, data ou tipo de publicação. Estudos de fase 1 e 2 foram excluídos. O demandante utilizou termos mais abrangentes relacionados à doença, englobando tanto LLA de células B como LLA de células T (página 35 e 36 do dossiê do demandante).

As etapas de busca e seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta Risk of Bias (RoB 2), e a qualidade da evidência, pela ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), foram realizadas por dois revisores, sendo consultado um terceiro revisor em caso de divergências.

Conforme o fluxograma apresentado pelo demandante (página 39 do dossiê do demandante), foram recuperadas 3.263 publicações, com oito publicações sendo incluídas na revisão sistemática, todas referente a um único ECR aberto denominado TOWER (12).

6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats

O Nats manteve a pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante, mas realizou ajustes na estruturação da PICOS (Tabela 2), definindo a quimioterapia como comparador, o que foi previamente validado com um especialista do SUS. Outra alteração foi a especificação de quais desfechos de eficácia e segurança foram buscados (7,8,13). Esses

desfechos foram definidos com base em diretrizes nacionais e relatórios de recomendações já publicados para pacientes com LLA(14–16).

Tabela 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.

População	Pacientes adultos com LLA de células B, Ph- e com doença recidivada ou refratária.
Intervenção (tecnologia)	Blinatumomabe
Comparador	Quimioterapia
Desfechos (Outcomes)	<p>Desfechos de eficácia</p> <p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (SG) • Remissão completa <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de eventos • DRM negativa • Taxa de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico • Duração da remissão • Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) <p>Desfechos de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocorrência de evento adverso grau ≥ 3 • Ocorrência de eventos adversos sérios • Descontinuação por eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECR com ou sem meta-análise

Legenda: LLA: leucemia linfoblástica aguda; Ph-: cromossomo Philadelphia negativo

Fonte: Elaboração própria (2024).

Utilizando as plataformas PubMed, Embase, LILACS e The Cochrane Library, a busca foi conduzida em 23 de outubro de 2024. As estratégias de busca foram elaboradas de acordo com as especificações de cada base de dados, combinando por meio dos operadores booleanos OR e AND os termos relacionados a doença, a intervenção e o tipo de estudo, sem aplicação de filtros. O Nats utilizou termos validados especificamente para LLA de células B (ver Apêndice 2). Adicionalmente, foi realizada a busca manual nas referências dos estudos incluídos.

Na plataforma Rayyan (17), foi realizada a remoção de duplicatas das publicações recuperadas das bases de dados. O processo de busca, leitura de títulos e resumos na fase de triagem e leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis, foram realizados em duplicata por dois revisores independentes. A extração das informações, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e avaliação da qualidade da evidência foram realizadas por um revisor e conferida por outro. Dúvidas ou discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os critérios de elegibilidade para seleção dos estudos pelo Nats foram:

Critérios de inclusão:

- Pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- e recidivado ou refratário;
- Estudos reportando pelo menos um dos desfechos de interesse especificado na PICOS;

- Revisão sistemática de ECR e ECR comparando blinatumomabe versus tratamento quimioterápico.

Critérios de exclusão:

- Estudos não revisados por pares: pré-print, resumos de congresso, protocolos de estudos, carta, editorial e comentários;
- Estudos com texto completo descrito em caracteres não romanos;
- Subgrupos ou análises secundárias de estudos já incluídos, sem fornecer dados adicionais relevantes para a população geral definida na PICOS.

O fluxograma, baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 (18), mostra o processo de seleção dos estudos pelo Nats (Figura 1). Ao todo, foram recuperados 314 registros, dos quais, após remoção das duplicatas e processo de elegibilidade, foram incluídas duas publicações (12,19) relacionadas a um único estudo. A lista com todas as publicações excluídas na elegibilidade (leitura na íntegra) e os motivos de exclusão, realizado pelo Nats, estão disponíveis no Apêndice 3.

Foi elegível o mesmo ECR identificado pelo demandante, sem inclusão de publicações adicionais. Devido aos ajustes realizados, especificando os desfechos de interesse na PICOS, seis publicações incluídas pelo demandante foram excluídas pelo Nats (Quadro 3), por serem análises de subgrupos ou análises secundárias da população geral do estudo TOWER já incluído, sem dados adicionais definidos na PICOS.

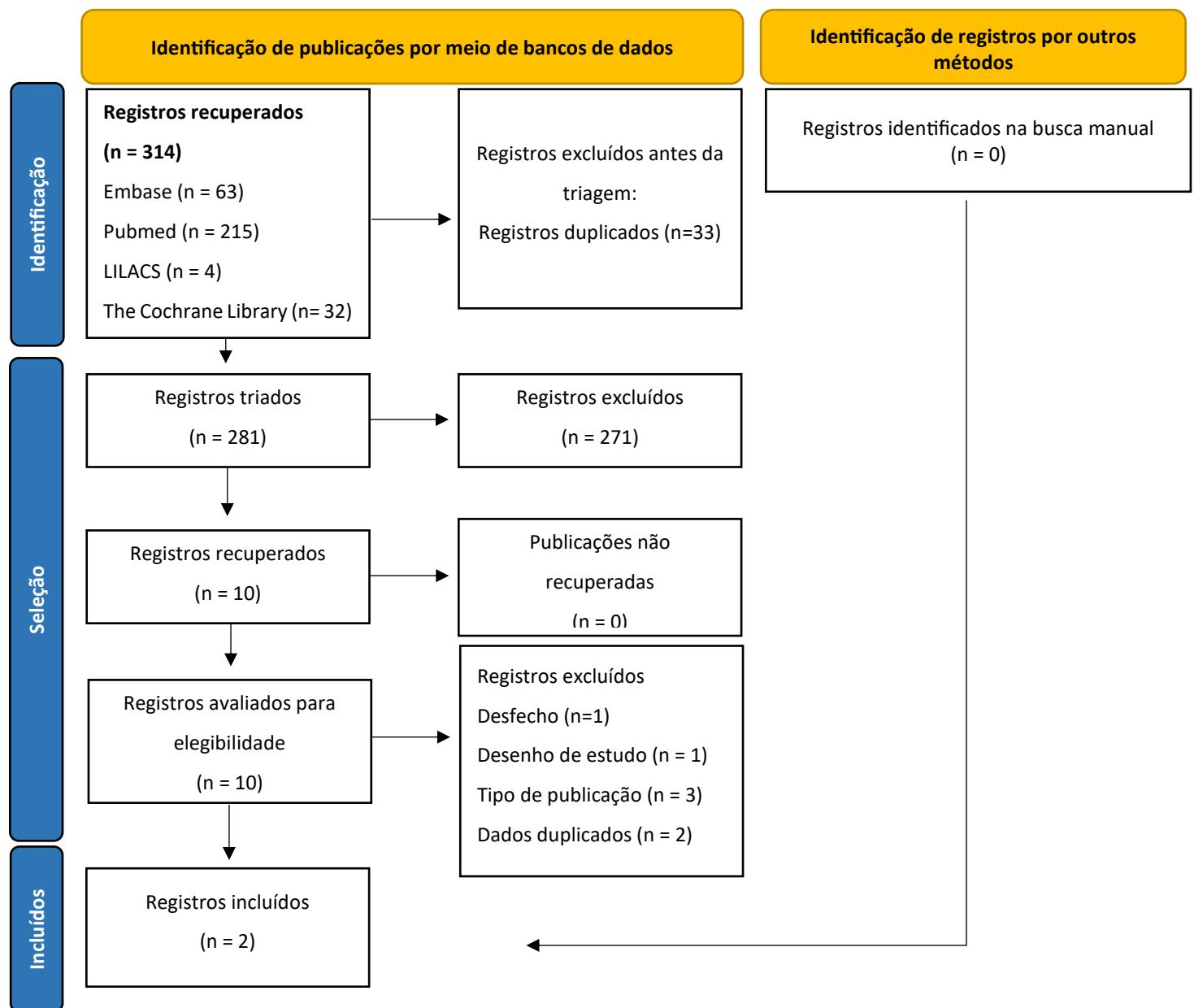


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats

Fonte: Adaptado do PRISMA 2020.

Quadro 3. Publicações incluídas pelo demandante, mas excluídas pelo Nats.

Autor, ano	Incluído pelo demandante	Incluído pelo Nats	Explicação resumida
Dombret <i>et al.</i>, 2020 (20)	Sim	Não	Reporta desfechos de subgrupo (por tratamento de resgate) da população geral já avaliada.
Jabbour <i>et al.</i>, 2021 (21)	Sim	Não	Reporta desfechos para um subgrupo (LLA Ph-like) da população geral já avaliada.
Jabbour <i>et al.</i>, 2019 (22)	Sim	Não	Reporta desfechos de análises secundárias (transplantados pós-tratamento) da população geral já avaliada.
Kantarjian, <i>et al.</i>, 2017(23)	Sim	Sim	Publicação reportando os dados da população de interesse
Kantarjian <i>et al.</i>, 2021 (24)	Sim	Não	Reporta desfecho de segurança específico (mielossupressão) não definido na PICOS.
Rambaldi <i>et al.</i>, 2020 (25)	Sim	Não	Reporta desfechos de subgrupo (por fase de tratamento) da população geral já avaliada.
Stein <i>et al.</i>, 2018 (26)	Sim	Não	Reporta desfechos de análises secundárias (de segurança) da população geral já avaliada.
Topp <i>et al.</i>, 2018 (19)	Sim	Sim	Compara os efeitos do tratamento em relação aos desfechos de QVRS

Legenda: LLA: leucemia linfoblástica aguda; Ph-like: semelhante ao cromossomo Philadelphia; QVRS: qualidade de vida relacionado à saúde.

Fonte: Elaboração própria (2024)

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

As duas publicações incluídas nessa revisão foram referentes ao estudo TOWER (NCT02013167) (12), um ECR de fase 3, aberto e paralelo analisando a eficácia e segurança do uso de blinatumomabe, em pacientes adultos (≥ 18 anos) com LLA de células B, cromossomo Ph- e com doença recidivada ou refratária comparado ao tratamento quimioterápico de cuidado padrão de escolha do investigador, que poderia selecionar uma das quatro opções: Fludarabina, citarabina em altas doses e fator estimulador de colônias de granulócitos, com ou sem antraciclinas ($n = 49$, 45%); esquema baseado em altas doses de citarabina ($n = 19$, 17%); esquema baseado em altas doses de metotrexato ($n = 22$, 20%); ou esquema baseado em clofarabina ($n = 19$, 17%), este não disponível no SUS. Para inclusão dos pacientes era necessário $\geq 5\%$ de blastos na medula óssea e status ECOG ≤ 2 , sendo excluídos pacientes com TCTH recente (alógenico <12 semanas, autólogo <6 semanas) ou terapia recente (quimioterapia ou radioterapia <2 semanas, imunoterapia <4 semanas). Esse estudo recrutou pacientes entre janeiro/2014 e setembro/2015, com data de corte para análise em janeiro/2016, sendo então interrompido precocemente devido ao benefício observado com a terapia blinatumomabe.

Ao todo, 405 pacientes foram randomizados de forma estratificada por idade (<35 ou ≥ 35 anos), TCTH prévio (sim/não) e uso prévio de terapia de resgate (sim/não). Entre os 271 pacientes alocados para o grupo do blinatumomabe, 267 (98,5%) receberam o tratamento, enquanto, no grupo de quimioterapia, apenas 109 dos 134 pacientes randomizados (81,3%) foram tratados. A principal razão para o desbalanço pós-randomização no grupo da quimioterapia foi a retirada de consentimento ($n = 22$; 16,4%). Todos os pacientes foram submetidos até dois ciclos de tratamento de indução. Caso atingissem remissão morfológica ($\leq 5\%$ de blastos de medula óssea) poderiam receber até três ciclos de tratamento de

consolidação, e se mantido a remissão, poderiam receber até 12 meses de tratamento de manutenção. Após o primeiro ciclo de tratamento, o paciente poderia descontinuar a terapia a qualquer momento ou ser encaminhado para TCTH alogênico, caso o investigador considerasse ser benéfico para o paciente. No grupo de blinatumomabe, os pacientes receberam dexametasona para prevenir reações de infusão e profilaxia intratecal para doença do sistema nervoso central.

Kantarjian *et al.* (2017) publicou a análise interina da população geral desse estudo, após atingir 75% do número de mortes totais planejado para o final do estudo. O Quadro 4 traz as principais características da população geral incluída nesse estudo, que abrangeu pacientes refratários ou recidivados, independentemente do número de recidivas anteriores. Nessa publicação foi apresentado como desfecho primário o resultado de sobrevida global, e como desfechos secundários a remissão completa com recuperação hematológica total e a remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta (ambas em 12 semanas após início do tratamento). Outros desfechos secundários foram: status negativo da DRM, sobrevida livre de evento e duração da remissão completa para pacientes que atingiram remissão completa, além da taxa de TCTH alogênico e taxa de ocorrência de eventos adversos (12).

Topp *et al.* (2018) reportou o desfecho de QVRS, previamente planejado no protocolo de estudo TOWER. Foi utilizado o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30), aplicado antes de quaisquer avaliações clínicas ou da administração de medicamentos do estudo no dia 1 (linha de base), dia 8 (apenas no ciclo 1), dia 15 e dia 29 de cada ciclo, além da visita de seguimento de segurança. Esse questionário validado de autorrelato contém 30 itens distribuídos em 15 subescalas que avaliam diferentes dimensões da experiência do paciente: cinco escalas funcionais (física, papel/desempenho, emocional, cognitiva e social), três escalas de sintomas (fadiga, náusea e vômito, dor), saúde global/qualidade de vida e 6 itens únicos (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras). Dos 405 pacientes randomizados, foram incluídos nessa análise 342 (247 no grupo do blinatumomabe e 95 no grupo de quimioterapia) que tinham dados iniciais, do dia 1 antes do início do tratamento especificado pelo protocolo e pelo menos um resultado após linha de base. O desfecho secundário foi o tempo até uma redução de 10 pontos no escore de saúde global/qualidade de vida ou morte, o que ocorresse primeiro. Desfechos exploratórios incluíram o tempo até uma deterioração de 10 pontos ou morte em cada subescala do EORTC QLQ-C30, além da mudança em relação à linha de base nas escalas/itens do questionário. Nesta publicação não foram reportados os dados do EORTC QLQ-C30 no baseline para cada grupo, e os resultados foram apresentados somente em relação ao primeiro ciclo de tratamento, com 60,7% (n = 150) e 54,7% (n=52) dos pacientes do grupo blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente, respondendo o questionário no dia 29 do ciclo 1. O número de pacientes que continuaram além do ciclo 1 foi muito pequeno para análises significativas (19).

Quadro 4. Característica da população geral incluída no estudo TOWER.

Estudo	Desenho do estudo	Autor, ano	Alternativas comparadas	Homens n (%)	Idade, média (DP)	Fase do tratamento de resgate			TCTH alogênico prévio n (%)	QVRS
						1 ^a	2 ^a	≥3 ^a		
TOWER (NCT02013167)	ECR fase 3 aberto	Kantarjian, 2017	Blinatumomabe n = 271	162 (59,8)	40,8 (17,1)	114 (42,1)	91 (33,6)	66 (24,4)	94 (34,7)	NA
			Quimioterapia n = 134	77 (57,5)	41,1 (17,3)	65 (48,5)	43 (32,1)	26 (19,4)	46 (34,3)	NA
		Topp, 2018	Blinatumomabe n = 247	149 (60,3)	40,7 (16,7)	105 (42,5)	84 (34,0)	58 (23,5)	85 (34,4)	NR
			Quimioterapia n = 95	56 (58,9)	42,2 (17,5)	49 (51,6)	29 (30,5)	17 (17,9)	29 (30,5)	NR

Legenda: DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; NA: não aplicável; NR: não reportado; QVRS: qualidade de vida relacionado à saúde; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

Fonte: Elaboração própria (2024)

6.2.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Neste PTC foram apresentados de forma descritiva, somente os resultados relacionados a população geral e restrito aos desfechos especificados de acordo com a PICOS elaborada pelo Nats, sendo os desfechos de eficácia: sobrevida global; taxa de remissão completa; taxa de pacientes alcançando DRM negativa, sobrevida livre de eventos, duração da remissão, taxa de pacientes encaminhados para TCTH e QVRS.

Sobrevida global (SG)

A sobrevida global foi mensurada como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa, sendo que o blinatumomabe apresentou eficácia superior nesse desfecho em relação à quimioterapia padrão. A mediana de sobrevida dos pacientes foi estatisticamente maior no grupo do blinatumomabe, sem sobreposição dos intervalos de confiança, sendo de 7,7 meses, IC95%: 5,6 a 9,6 com blinatumomabe *versus* 4,0 meses, IC95%: 2,9 a 5,3 com quimioterapia. A duração de seguimento foi similar entre os grupos (mediana de 11,7 meses no grupo do blinatumomabe e 11,8 meses no grupo de quimioterapia) sendo observado que o blinatumomabe reduziu o risco de morte por qualquer causa em 29%, podendo variar de uma redução de 7% a 45% na população em comparação à quimioterapia (HR = 0,71, IC95%: 0,55 a 0,93, $p = 0,01$), conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados para o desfecho sobrevida global.

Estudo	Publicação	Estimativa em 6 meses no grupo Blinatumomabe % (IC95%)	Mediana (IC 95%), em meses blinatumomabe	Estimativa em 6 meses no grupo Quimioterapia % (IC95%)	Mediana (IC 95%), em meses Quimioterapia	HR (IC 95%)
ECR TOWER (NCT02013167)	Kantarjian, 2017	54 (NR)	7,7 (5,6 a 9,6)	39(NR)	4,0 (2,9 a 5,3)	0,71 (0,55 a 0,93) $p = 0,01$

Legenda: HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; NR: não reportado.

Fonte: Elaboração própria (2024)

Foi observado uma separação das curvas de sobrevida após 3 meses de tratamento e uma convergência entre 15 e 18 meses (Figura 2), não mostrando mais diferença na sobrevida entre os grupos de tratamento. Em análise de sensibilidade, a sobrevida dos pacientes até a realização do TCTH alogênico também foi maior no grupo do blinatumomabe, com redução estatisticamente significativa de 34% no risco de morte por qualquer causa comparado à quimioterapia (HR= 0,66; IC95%, 0,50 a 0,88; $p = 0,004$).

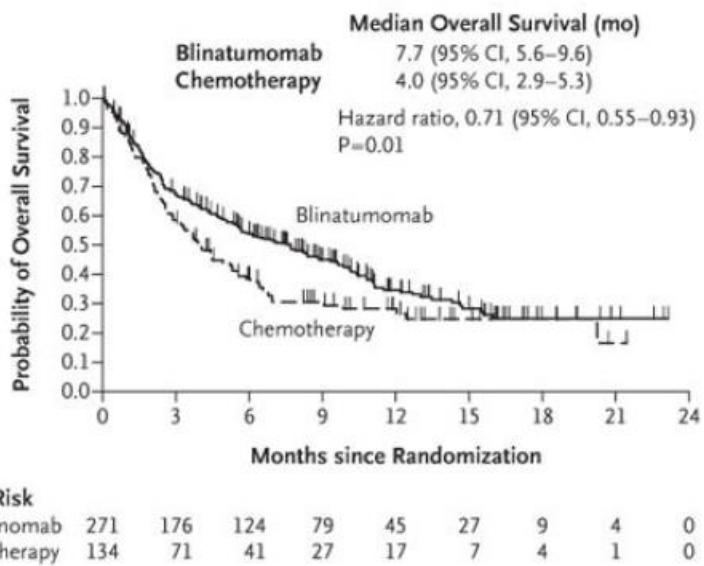


Figura 2. Probabilidade de sobrevida global

Fonte: Kantarjian (2017)

Taxa de remissão completa, DRM negativa e TCTH alogênico.

A remissão completa foi considerada quando presente 5% ou menos de blastos na medula óssea, sem evidências de doença, podendo ser classificada em remissão completa com recuperação hematológica total (contagem de plaquetas $>100.000/\mu\text{L}$ e contagem absoluta de neutrófilos $>1.000/\mu\text{L}$), remissão completa com recuperação hematológica parcial (contagem de plaquetas $>50.000/\mu\text{L}$ e contagem absoluta de neutrófilos $>500/\mu\text{L}$) ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta (contagem de plaquetas $>100.000/\mu\text{L}$ ou contagem absoluta de neutrófilos $>1.000/\mu\text{L}$). O status de doença residual mínima (DRM) negativa foi considerado como DRM abaixo do limite de detecção de 0,0001, por citometria de fluxo. O encaminhamento para o TCTH foi realizado a qualquer momento após o primeiro ciclo de tratamento, se o pesquisador determinasse que tais ações eram do melhor interesse do paciente.

Na Tabela 4 constam os principais resultados relacionados a remissão dos pacientes no estudo TOWER, como a taxa de remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta, em 12 semanas após o início do tratamento, a taxa de pacientes com DRM negativa em pacientes que alcançaram remissão completa, e a taxa de pacientes encaminhados para TCTH após o tratamento. O blinatumomabe apresentou eficácia estatisticamente superior à quimioterapia em relação à taxa de remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta, após 12 semanas de tratamento, com uma diferença de 19,3 (IC 95%: 9,9 a 28,7; $p < 0,001$) pontos percentuais a mais de pacientes alcançando esse desfecho no grupo submetido ao blinatumomabe em comparação ao grupo submetido à quimioterapia. Nesses pacientes que alcançaram a remissão, a proporção de paciente atingindo o status de DRM negativa

também foi significativamente superior no grupo do blinatumomabe, com uma diferença significativa de 28 (IC95%: 9 a 47) pontos percentuais a mais que no grupo recebendo quimioterapia.

Tabela 4. Resultados para taxa de remissão completa, DRM negativa e TCTH alogênico

Estudo	Publicação	n/N no grupo Blinatumomabe	% (IC95%) no grupo Blinatumomabe	n/N no grupo Quimioterapia	% (IC95%) no grupo Quimioterapia	Diferença do tratamento, em pontos percentuais (IC95%)
Remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta						
		119/271	43,9 (37,9 a 50,0)	33/134	24,6 (17,6 a 32,8)	19,3 (9,9 a 28,7); p<0,001
Doença Residual Mínima negativa						
ECR TOWER (NCT02013167)	Kantarjian, 2017	NR/119	76 (NR)	NR/33	48 (NR)	28 (9 a 47)
Taxa de TCTH						
		NR/271	24 (NR)	NR/134	24 (NR)	NR

Legenda: IC: intervalo de confiança; DRM: doença residual mínima; n/N: número de pacientes com o evento/número total de pacientes no grupo de tratamento; NR: não reportado; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

Fonte: Elaboração própria (2024)

Embora os desfechos de remissão tenham sido superiores com o uso de blinatumomabe, não foi identificado diferença na proporção de pacientes que realizaram TCTH alogênico após o tratamento (24% em ambos os grupos).

Sobrevida livre de eventos (SLE) e duração da remissão

A sobrevida livre de evento foi mensurada como o tempo desde a randomização até a recidiva após atingir uma remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta ou morte. Em pacientes que não alcançaram remissão em 12 semanas foram censurados com tempo de sobrevida livre de evento de 1 dia. Recidiva foi definida se, recidiva hematológica (blastos na medula óssea >5% ou blastos no sangue periférico após remissão completa) ou doença progressiva (aumento de pelo menos 25% dos blastos na medula óssea ou aumento absoluto de pelo menos 5.000 células/ μ L nos leucócitos circulantes), ou recidiva extramedular (novo/aumento de 50% em lesão extramedular, conforme critérios de Cheson). Os resultados para esse desfecho, assim como para duração da remissão estão apresentados na Tabela 5.

Para pacientes que alcançaram remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta, o tempo mediano de duração da remissão no grupo blinatumomabe não apresentou diferença estatisticamente significativa

quando comparado ao grupo submetido à quimioterapia, com sobreposição dos intervalos de confiança entre os grupos de tratamento (7,3 meses, IC95%: 5,8 a 9,9 *versus* 4,6 meses, IC95%: 1,8 a 19,0, respectivamente).

Tabela 5. Resultados de sobrevida livre de evento e duração da remissão completa.

Estudo	Publicação	Estimativa em 6 meses no grupo Blinatumomabe %(IC95%)	Estimativa em 6 meses no grupo Quimioterapia %(IC95%)	Mediana (IC 95%), meses Blinatumomabe	Mediana (IC 95%), meses Quimioterapia	HR (IC 95%)
Sobrevida livre de evento						
ECR TOWER (NCT02013167)	Kantarjian, 2017	31(NR)	12(NR)	NA	NA	0,55 (0,43 a 0,71), p<0,001
Duração da remissão em meses, mediana (IC95%)						
		NA	NA	7,3 (5,8 a 9,9)	4,6 (1,8 a 19,0)	NR

Legenda: IC: intervalo de confiança; n/N: número de pacientes com o evento/número total de pacientes no grupo de tratamento; NA: não aplicável; NR: não reportado.

Fonte: Elaboração própria (2024)

Em relação a sobrevida livre de evento, como só foi mensurada em pacientes que alcançaram remissão completa, a probabilidade de sobrevida livre de evento já iniciou abaixo de 50% e diferente entre os tratamentos, conforme apresentado na Figura 3. Com mediana de seguimento de 7,8 meses para blinatumomabe e 10,2 meses para quimioterapia, a sobrevida livre de evento foi superior com o uso de blinatumomabe mostrando uma redução estatisticamente significativa de 45% com variação de 29% a 57% de redução de recidiva ou morte na população que alcançaram remissão quando comparado ao uso de quimioterapia (HR = 0,55; IC95%: 0,43 a 0,71, p<0,001).

Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

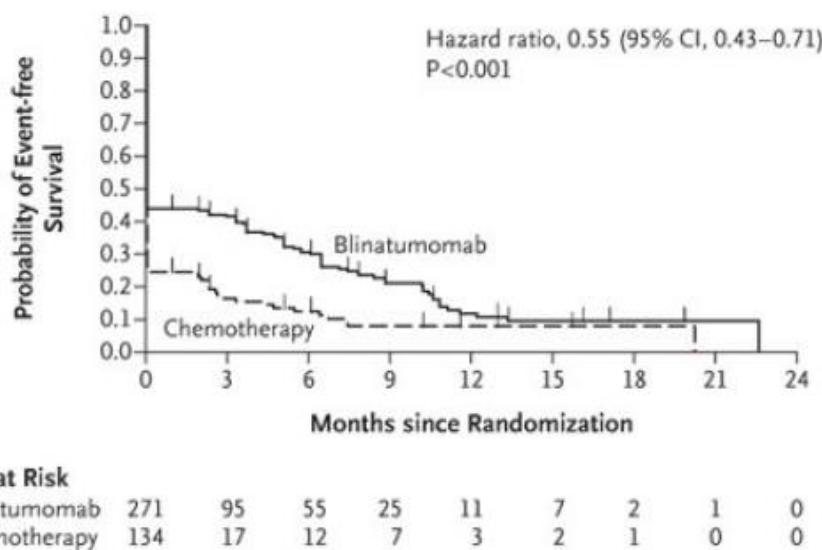


Figura 3. Probabilidade de sobrevida livre de evento

Fonte: Kantarjian (2017)

A análise da QVRS foi realizada considerando duas alterações principais: tempo para deterioração clinicamente relevante (redução ≥ 10 pontos) e mudança em relação ao baseline clinicamente relevante (alteração em 5 pontos) no escore do EORTC QLQ-C30).

No primeiro ciclo de tratamento, pacientes tratados com blinatumomabe apresentaram um risco 34% menor que os pacientes tratados com quimioterapia no tempo para deterioração clinicamente relevante (HR= 0,66 [0,48 a 0,92, $p = 0,009$]) na dimensão saúde global/qualidade de vida ou morte pelo questionário EORTC QLQ-C30, com um tempo mediano maior para deterioração de 1,7 meses (1,1, 3,6) versus 1,0 mês (0,5, 1,5), respectivamente (Tabela 6). Blinatumomabe também mostrou melhora clinicamente significativa em relação ao baseline para saúde global/qualidade de vida ou morte comparado à quimioterapia, com diferença média clinicamente significativa de 6,48 pontos ($p<0,01$).

Tabela 6. Resultados de QVRS na dimensão saúde global/qualidade de vida do EORTC QLQ-C30, no primeiro ciclo de tratamento.

Estudo	Publicação	Média dos mínimos quadrados* no grupo Blinatumomabe	Média dos mínimos quadrados* no grupo Quimioterapia	DM (IC95%)	Tempo para deterioração clinicamente relevante** Mediana (IC95%) no grupo Blinatumomabe	Tempo para deterioração clinicamente relevante** Mediana (IC95%) no grupo Quimioterapia	HR (IC 95%)
ECR TOWER (NCT02013167)	Topp, 2018	NE	NE	6,48 (NR) $p<0,01$	1,7 (1,1, 3,6)	1,0 (0,5, 1,5)	0,66 (0,48 a 0,92) $p = 0,009$

Legenda: DM: diferença média; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; NE: não especificado; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. *; resultado positivo indica melhora e resultado negativo indica piora; com diferença de 5 pontos sendo considerada clinicamente relevante. ** Redução ≥ 10 pontos no escore.

Fonte: Elaboração própria (2024)

Nas análises exploratórias, blinatumomabe também apresentou redução significativa no risco de tempo para deterioração clinicamente relevante nas subescalas funcionais, de sintomas e de itens específicos, exceto para dimensão social, insônia e dificuldades financeiras, para os quais não foi evidenciado diferenças significativas, com razão de risco de 0,77 (0,57 a 1,03, $p = 0,059$), 0,76 (IC95%: 0,56 a 1,04, $p = 0,071$) e 0,81 (IC95%: 0,56 a 1,17, $p = 0,23$), respectivamente. Atrasos similares no tempo para deterioração clinicamente relevante também foram observados para o grupo blinatumomabe em comparação com o grupo de quimioterapia para todas as escalas no EORTC QLQ-C30, quando analisados sem o evento de morte.

6.2.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O demandante não especificou quais desfechos de segurança foram relevantes em sua análise, entretanto o Nats priorizou neste PTC como efeitos indesejáveis, os eventos adversos grau ≥ 3 conforme definição pelo *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0*; eventos adversos graves (considerados aqueles que foram fatais ou com risco de morte, que necessitaram ou prolongaram a hospitalização, resultaram em incapacidade ou invalidez, causaram uma anomalia congênita ou defeito de nascimento, ou outros eventos considerados de importância médica); e descontinuação por eventos adversos.

Tabela 7. Desfechos de segurança reportados no estudo TOWER.

Estudos	Publicação	n/N (%) no grupo Blinatumomabe	n/N (%) grupo Quimioterapia	Medida de efeito
ECR TOWER (NCT02013167)	Kantarjian, 2017	Eventos adversos de grau ≥ 3		
		231/267 (86,5)	100/109 (91,7)	$p = 0,214^*$
		Evento adverso grave		
		165/267 (61,8)	49/109 (45,0)	$p = 0,004^*$
		Descontinuação por eventos adversos		
		33/267 (12,4)	9/109 (8,3)	$p = 0,334^*$

Legenda: n/N: número de pacientes com o evento/número total de pacientes no grupo de tratamento. *valores calculados pelo Nats utilizando a função chisq.test do pacote base do R (versão 4.2.3) (27).

Fonte: Elaboração própria (2024)

Eventos adversos de grau ≥ 3

A diferença na proporção de pacientes com eventos adversos de gravidade grau ≥ 3 não foi estatisticamente significativa entre pacientes submetidos ao blinatumomabe e pacientes submetidos à quimioterapia (86,5% *versus* 91,7%, $p = 0,214$), respectivamente. Os eventos de neutropenia e infecção foram os mais frequentes nessa categoria em ambos os grupos (37,8% *versus* 57,8% e 34,1% *versus* 52,3%, respectivamente).

Eventos adversos graves

Em relação aos eventos adversos graves foi observado uma proporção maior, estatisticamente significativa, de pacientes com esse desfecho no grupo do blinatumomabe em relação ao grupo da quimioterapia (61,8% *versus* 45,0, $p=0,004$). Dentro desse grupo se destacou a maior ocorrência com blinatumomabe para síndrome de liberação de citocinas (4,9% *versus* nenhum evento com quimioterapia) e distúrbios gerais e condições do local de administração (10,1% *versus* 1,8%, $p = 0,005$). Não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,817$) para ocorrência de eventos fatais com blinatumomabe ($n = 51$, 19,1%) comparado à quimioterapia ($n = 19$, 17,4%).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a ocorrência de eventos adversos no grupo que recebeu blinatumomabe (12,4%) *versus* no grupo que recebeu quimioterapia (8,3%), não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,334$).

6.2.4 Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica do ECR TOWER foi analisada por desfecho pela ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2) (28), sendo indicado a publicação na qual constava o desfecho em análise (Tabela 8). Como abordagem estatística ideal foi considerado a análise de intenção de tratar (ITT) para desfechos de eficácia e a análise por protocolo (PP) para desfechos

de segurança. Ademais, taxa de TCTH alogênico, QVRS e os desfechos de segurança foram considerados subjetivos, por apresentarem um componente interpretativo em sua mensuração.

A avaliação global do risco de viés foi considerada de alto risco para todos os desfechos analisados no estudo TOWER, em decorrência do alto risco identificado tanto no domínio 2 como no domínio 3. O domínio 2 foi considerado como de alto risco devido ao potencial impacto de desvios da intervenção pretendida, uma vez que não houve cegamento dos participantes e profissionais de saúde envolvidos e foi reportada maior proporção de pacientes retirando o consentimento de participação após a randomização no grupo de quimioterapia. Além disso, co-intervenções adicionais foram realizadas de forma diferencial em cada braço, de acordo com o tipo tratamento aplicado. No domínio 3, as perdas desbalanceadas entre os grupos, incluindo as desistências superiores a 10%, também impactou em alto risco de viés. Já no domínio 4, foi considerado alto risco de viés para os desfechos considerados subjetivos, como taxa de TCTH alogênico, QVRS, e desfechos de segurança, pois a ausência de cegamento do avaliador pode ter influenciado a mensuração desses desfechos, mesmo que indiretamente, devido ao conhecimento da intervenção.

O demandante não avaliou o risco de viés para o desfecho de taxa de TCTH alogênico, e a principal divergência (ver página 127 do dossiê do demandante) foi a avaliação no domínio 4 para os desfechos sobrevida livre de evento e duração da remissão, que foi avaliada com alto risco de viés pelo demandante, por ter considerado esses desfechos como subjetivos. No entanto, o Nats considerou que ambos os desfechos foram mensurados predominantemente com métricas objetivas, com base nas definições reportadas na publicação do estudo e no protocolo do estudo, e foram, portanto, avaliados com baixo risco de viés nesse domínio.

Tabela 8. Avaliação do risco de viés do ECR TOWER, utilizando a ferramenta RoB2 por desfecho.

Autor, ano	Desfecho	Análise ideal/ análise realizada	D1	D2	D3	D4	D5	Viés global
Kantarjian, 2017	Sobrevida global	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Kantarjian, 2017	Remissão completa	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Kantarjian, 2017	DRM negativa	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Kantarjian, 2017	Taxa de TCTH alogênico	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Kantarjian, 2017	Sobrevida livre de evento	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Kantarjian, 2017	Duração da remissão	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Topp, 2018	QVRS	ITT/ PP	●	●	●	●	●	●
Kantarjian, 2017	Evento adverso ≥ 3	PP/ PP	●	●	●	●	●	●
Kantarjian, 2017	Eventos adversos graves	PP/ PP	●	●	●	●	●	●
Kantarjian, 2017	Descontinuação por evento adverso	PP/ PP	●	●	●	●	●	●

Legenda: Risco de viés: Baixo risco ● Algumas preocupações ○ Alto risco ● D1: domínio 1 (processo de randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados ausentes ou incompletos); D4: domínio 4 (mensuração do desfecho); D5: domínio 5 (seleção do resultado reportado); DRM: doença residual mínima, ITT: intenção de tratar; QVRS: qualidade de vida relacionado à saúde, TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

Fonte: Elaboração própria (2024)

6.2.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (29), considerando o único ECR que respondeu adequadamente à pergunta de pesquisa. Na Tabela 9 foi detalhado a avaliação realizada para o resultado de cada desfecho especificado na PICOS.

A qualidade da evidência foi considerada **moderada** para todos os desfechos críticos (sobrevida global e taxa de remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta) e para o desfecho sobrevida livre de evento (considerado importante), devido ao alto risco de viés do estudo, indicando que provavelmente os resultados obtidos para esses desfechos podem ser alterados com novas pesquisas.

Os desfechos DRM negativa, taxa de TCTH, QVRS e de segurança (eventos adversos grau ≥ 3 , eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos) foram avaliados com qualidade da evidência **baixa**. Para DRM negativa, taxa de TCTH e de segurança, além do alto risco de viés do estudo, a qualidade da evidência também foi rebaixada por imprecisão, devido ao baixo número de eventos reduzidos para DRM negativa (especialmente no grupo de quimioterapia) ou devido à ausência de intervalo de confiança, não permitindo analisar a variabilidade dos dados para taxa de TCTH e desfechos de segurança. Para QVRS, devido ao alto índice de perdas de seguimento ($>30\%$) foi considerado rebaixar em 2 níveis por risco de viés.

Já a qualidade da evidência para duração da remissão foi considerada **muito baixa**, pois além do alto risco de viés, a imprecisão foi rebaixada em 2 níveis devido ao número reduzido de eventos e intervalo de confiança amplo em cada tratamento que se sobrepõem indicando a inclusão de efeito nulo. Dessa forma, o efeito real é muito incerto para esse desfecho.

Na avaliação da qualidade da evidência realizada pelo demandante (ver página 129 do dossiê do demandante), todos os desfechos foram avaliados com qualidade da evidência **moderada**, sendo rebaixados somente por risco de viés. Entretanto o demandante não especificou sobre qual resultado foi feito o julgamento, o que pode ter contribuído para as divergências em relação a avaliação feita pelo Nats.

Tabela 9. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats.

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito (IC95%)		Certeza	Importância		
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Blinatumomabe	Quimioterapia	Relativo	Absoluto				
COMPARAÇÃO: Blinatumomabe vs. quimioterapia														
Sobrevida global														
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	271	134	HR = 0,71 (0,55 a 0,93) p= 0,01		⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico		
Taxa de remissão completa com recuperação hematológica total, parcial ou incompleta														
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	271	134	Diferença de 19,3 (9,9 a 28,7) pontos percentuais p<0,001		⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico		
DRM negativa														
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	119	33	Diferença de 28 (9 a 47) pontos percentuais		⊕⊕○○ Baixa	Importante		
Taxa de TCTH														
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Nenhum	271	134	24%(NR) versus 24% (NR)		⊕⊕○○ Baixa	Importante		
Sobrevida livre de eventos														
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	271	134	0,55 (0,43 a 0,71); p<0,001		⊕⊕⊕○ Moderada	Importante		
Duração da remissão														
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Muito grave ^d	Nenhum	119	33	7,3 meses (5,8 a 9,9) versus 4,6 meses (1,8 a 19,0)		⊕○○○ Muito baixa	Importante		

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito (IC95%)		Certeza	Importância
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Blinatumomabe	Quimioterapia	Relativo	Absoluto		
COMPARAÇÃO: Blinatumomabe vs. quimioterapia												

QVRS- Tempo para deterioração clinicamente relevante na dimensão saúde global/qualidade de vida ou morte

1	ECR	Muito Grave ^e	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	247	95	HR = 0,66 (0,48 a 0,92) p = 0,009	⊕⊕○○ Baixa	Importante
---	-----	-----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	----	--------------------------------------	---------------	------------

Eventos adversos grau ≥ 3

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Nenhum	267	109	231/267 (86,5%) versus 100/109 (91,7%) p = 0,214*	⊕⊕○○ Baixa	Importante
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	---------------	------------

Eventos adversos graves

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Nenhum	267	109	165/267 (61,8%) versus 49/109 (45,0%) p = 0,004*	⊕⊕○○ Baixa	Importante
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	--	---------------	------------

Descontinuação por eventos adversos

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	Nenhum	267	109	33/267 (12,4%) versus 9/109 (8,3%) p = 0,334*	⊕⊕○○ Baixa	Importante
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	--	---------------	------------

Legenda: DRM: doença residual mínima; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; NR: não reportado; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

Explicações:

a: rebaixamento devido à alto risco de viés ao alto risco de viés em ≥ 2 domínios.

b: rebaixamento por imprecisão devido ao número de eventos reduzidos, principalmente no grupo controle.

c: rebaixamento por imprecisão devido à falta de informação sobre a variabilidade dos dados (ausência de IC).

d: rebaixamento da imprecisão em 2 níveis devido ao número de eventos reduzidos, principalmente no grupo controle, e IC amplo incluindo efeito nulo entre os grupos.

e: rebaixamento em 2 níveis devido ao alto risco de viés em ≥ 2 domínios e alto índice de perdas no seguimento ($>30\%$).

6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Com base na evidência fornecida pelo ECR TOWER, blinatumomabe apresentou benefícios significativos em comparação à quimioterapia em pacientes com LLA de células B, cromossomo Philadelphia negativo recidivado/refratário. Desfechos de eficácia considerados críticos como sobrevida global e taxa de remissão completa, apresentaram superioridade estatisticamente significativa do blinatumomabe em relação a quimioterapia. Evidências favorecendo significativamente o blinatumomabe também foram identificadas para DRM negativa, sobrevida livre de eventos e QVRS. No entanto, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à taxa de TCTH alogênico e à duração da remissão. Em relação à segurança, embora a frequência de eventos adversos graves tenha sido maior com o uso de blinatumomabe, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em relação à ocorrência de eventos adversos de grau ≥ 3 ou à descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. Assim, o balanço aponta para uma superioridade nos efeitos desejáveis do blinatumomabe, embora seja necessário considerar cuidadosamente o manejo dos eventos adversos graves. A principal limitação na qualidade metodológica do estudo foi em decorrência da importante perda de seguimento, especialmente no grupo controle (quimioterapia) resultando tanto em alto risco de viés para todos os desfechos, como impactando a avaliação da qualidade da evidência. Assim, para desfechos sobrevida global, remissão completa e sobrevida livre de eventos, a qualidade da evidência foi moderada, enquanto para os outros desfechos a qualidade da evidência foi baixa, exceto para duração da remissão que foi julgada como muito baixa.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O **Quadro 5** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (30).

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Blinatumomabe versus quimioterapia	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com LLA de células B recidivada ou refratária e Ph-.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ganhos (AV) e anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)	Adequado.

Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	Toda a vida (por até 50 anos)	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os valores de utilidade aplicados no modelo econômico basearam-se nos dados em nível de paciente colhidos durante o acompanhamento do estudo TOWER, através do instrumento EORTC QLQ-C30	Parcialmente adequado. O demandante considerou diferentes valores de utilidade por estado de saúde e por braço de tratamento. Observou-se que os valores de utilidade foram menores para o braço da quimioterapia. Entende-se que tal medida poderia superestimar o ganho final de qualidade de vida para o braço blinatumomabe (maiores detalhes apresentados na sequência).
Medidas da efetividade	Estudo TOWER	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos dos medicamentos e demais tratamentos	Parcialmente adequado. Com base no relatório do demandante e nas informações disponibilizadas na planilha da AE, entende-se que os pacientes receberiam blinatumomabe no máximo por dois ciclos de tratamento (100% no ciclo 1 e 56% no ciclo 2). Desse modo, os resultados podem estar subestimados, pois uma parcela dos pacientes, ainda sem progressão, teria indicação para receber blinatumomabe para além do segundo ciclo. (maiores detalhes apresentados na sequência).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Sobrevida particonada	Parcialmente adequado. Não ficou claro qual seria o benefício em adicionar um estado de saúde de resposta prévia, considerando que ambos KM de SLE e SG trazem os dados para todos os pacientes independentemente da resposta na fase de indução; ou se tal medida poderia gerar algum impacto nos resultados. (maiores detalhes apresentados na sequência).
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística univariada e probabilística multivariada.	Adequado

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

A quimioterapia padrão seguiu o racional do estudo pivotal TOWER (23), onde os investigadores poderiam selecionar um dos seguintes regimes de tratamento: FLAG (fludarabina, citarabina e fator estimulador de colônias de

granulócitos) ± antraciclina, dexametasona + citarabina em alta dose, metotrexato em alta dose ou clofarabina. De acordo com o demandante, estes regimes foram considerados por especialistas como representativos da realidade do SUS.

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

- Inicial (pré-resposta): estado onde os pacientes iniciam o modelo e onde permanecem por 12 semanas (saindo apenas por morte). Na 12^a semana os pacientes são avaliados quanto a resposta ao tratamento e passam para os estados de saúde “Respondedores” ou “Refratário/recidivado”;
- Respondedores: pacientes que apresentaram resposta ao tratamento. Os pacientes permanecem neste estado de saúde até a progressão ou morte;
- Refratário/recidivado: pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento após 12 semanas e aqueles que progrediram a partir do estado de saúde “Respondedores” permanecem neste estado até a morte;
- Morte: estado absorvedor do modelo, isto é, uma vez neste estado de saúde, o paciente não pode mais deixá-lo. Os pacientes podem migrar para este estado de saúde a partir de qualquer outro dos 3 estados mencionados.

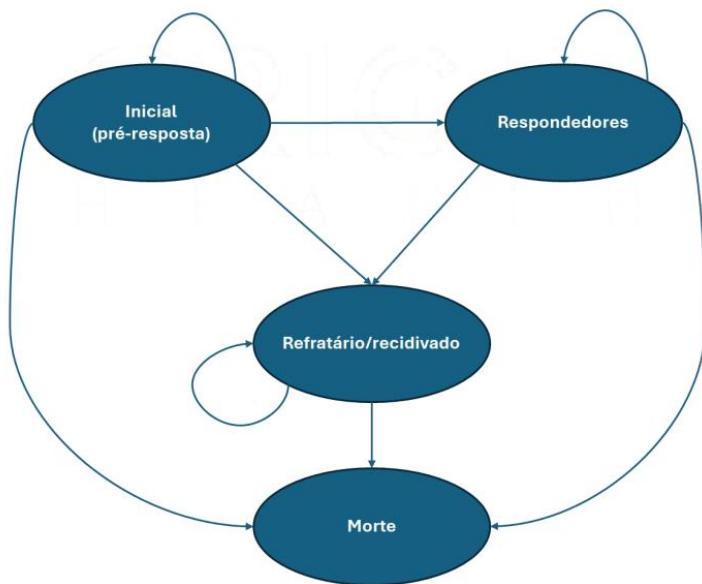


Figura 4. Representação esquemática do modelo. Fonte: material do demandante

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

Com base no estudo TOWER, a idade inicial considerada no modelo foi de 41 anos e 59% eram homens.

Os parâmetros de efetividade foram baseados no estudo pivotal TOWER. Após a fase inicial (pré-resposta), os pacientes poderiam alcançar ou não a resposta, e consequentemente migrar para os estados respondedores ou

refratário/recidivado, respectivamente. Esta taxa de resposta foi tomada a partir da sobrevida livre de eventos de cada braço após 12 semanas de tratamento, conforme apresentado abaixo.

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

Figura 5. Resposta hematológica em 12 semanas (estudo TOWER). Fonte: material do demandante

Ainda, de acordo com o demandante “a distribuição de pacientes em SLE e os pacientes que permanecem vivos (independente de resposta) foi parametrizada a partir de funções de sobrevivência, onde a escolhida foi aquela que apresentou melhor ajuste às respectivas curvas de Kaplan-Meyer (KM)”, sendo ajustadas utilizando as seguintes funções paramétricas: log-normal, gamma generalizada, log-logística, F generalizada, Weibull, exponencial, Gompertz e exponencial por partes.

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

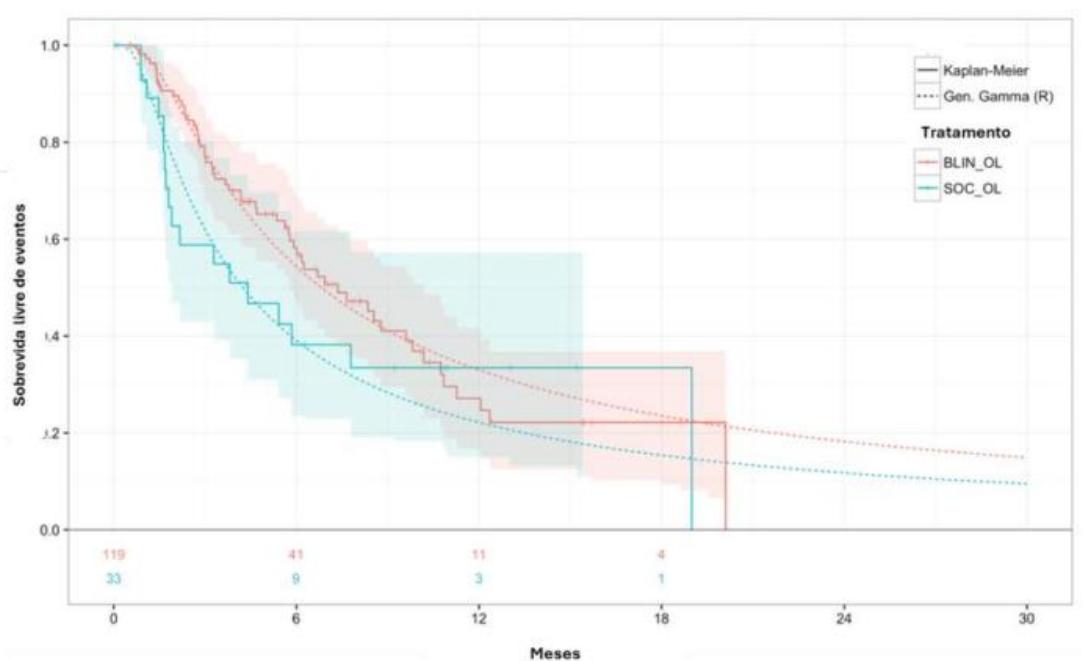


Figura 6. Curva de SLE. Fonte: material do demandante

O mesmo procedimento foi realizado para sobrevida global, onde o demandante selecionou a curva Gompertz, justificado pelo melhor ajuste visual (oitava no ranking do BIC).

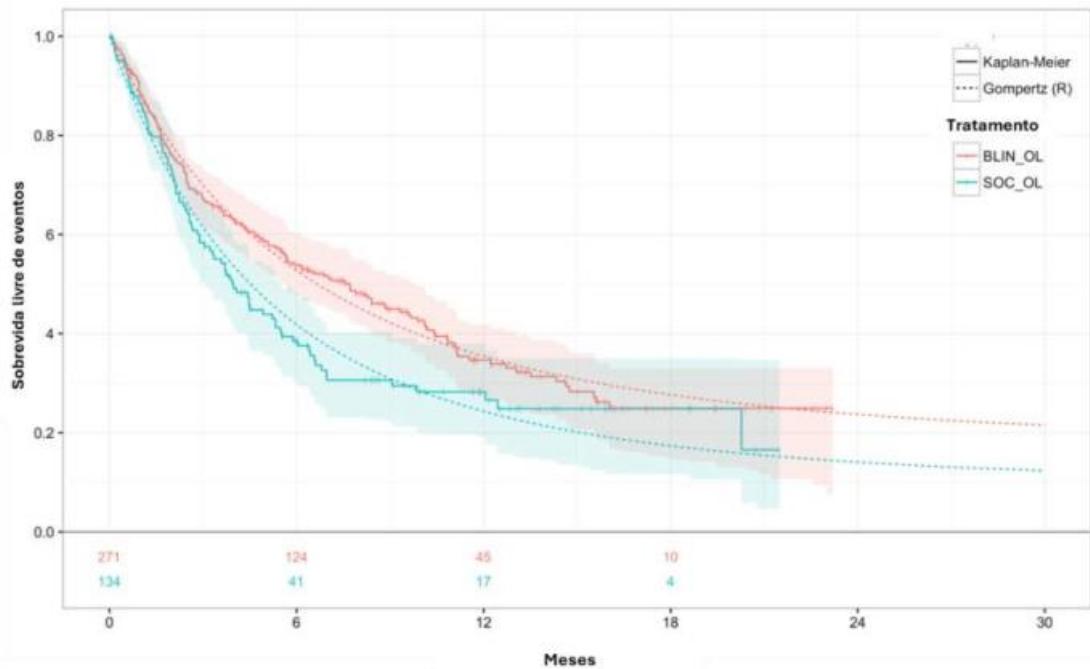


Figura 7. Curva de SG. Fonte: material do demandante

O demandante afirmou que “custos com EAs não foram inseridos diretamente no modelo econômico, porém, assumiu que estes seriam capturados indiretamente nos custos de internação relacionados a administração da intervenção e do comparador”.

Como desfechos de efetividade, foram selecionados anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ; desfecho primário) e anos de vida ganhos (desfecho secundário).

Os valores de utilidade também foram baseados no estudo TOWER através do instrumento EORTC QLQ-C30, conforme apresentado a seguir.

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

Figura 8. Parâmetros de utilidade. Fonte: material do demandante.

Como custos, foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao reembolso de blinatumomabe e QT, internação para infusão do tratamento, TCTH, custo do tratamento após a progressão e custo de fim da vida. Custos indiretos não foram considerados.

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

Atualmente o blinatumomabe está incorporado para tratamento da leucemia linfoblástica aguda B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco (R\$ 8.904,20; 03.04.08.008-0 - IMUNOTERAPIA COM MOLÉCULA BISPECÍIFICA ATIVADORA DE CÉLULAS T PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) B DERIVADA PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA RECIDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO (POR FRASCO AMPOLA).

Na demanda atual, o demandante propõe um preço para incorporação de R\$ 8.280,90 (equivalente a 29% de redução em relação ao PF 0% e 9% de redução em relação ao PMVG 0%). O Nats realizou um levantamento de preços de compras públicas no Banco de Preços em Saúde (BPS, base SIASG, últimos 18 meses) e identificou o menor valor de R\$ 8.725,47.

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

Figura 9. Preço proposto para incorporação de blinatumomabe. Fonte: material do demandante.

Segundo a bula do medicamento blinatumomabe, este deve ser administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Um ciclo de tratamento tem 28 dias de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias livres de tratamento. Os pacientes podem receber 2 ciclos de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação. A terapia de manutenção pode ser administrada por até 4 ciclos adicionais seguindo o tratamento de consolidação.

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

Figura 10. Posologia recomendada para o blinatumomabe. Fonte: material do demandante.

A bula do medicamento recomenda a hospitalização no mínimo nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (por exemplo, se o tratamento

for interrompido por 4 horas ou mais), recomenda-se supervisão por um profissional de saúde ou hospitalização. Nesse contexto, o modelo do demandante assumiu que todo o tratamento seria feito em ambiente hospitalar.

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

Adicionalmente, pacientes tratados com blinatumomabe ainda incorrem no custo de troca e manutenção da bolsa com o medicamento (R\$ 496,90 por troca; procedimento 03.04.07.009-2 - CUIDADOS COM O MATERIAL DE SUPORTE PARA INFUSÃO DE IMUNOTERAPIA COM MOLÉCULA BISESPECÍFICA ATIVADORA DE CÉLULAS T PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA [LLA] B DERIVADA PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA RECIDIVA MEDULAR DE ALTO RISCO [POR TROCA DE BOLSA]). O demandante estimou que a troca do material seria feita a cada 2,8 dias (logo, 10 trocas por ciclo; totalizando R\$ 4.969,00).

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

Para o comparador, o custo foi baseado nos procedimentos de código 03.04.06.008-9, 03.04.06.009-7 e 03.04.06.010-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT - 2^a, 3^a e 4^a LINHA, aplicada a média ponderada da proporção de pacientes iniciando o tratamento com cada um desses procedimentos no ano de 2023. Além disso, foi considerado o custo de administração de paciente hospitalizado (R\$ 4.389,30).

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

Figura 11. Custo do comparador. Fonte: material do demandante.

O demandante ainda considerou o número mediano de ciclos de tratamento por braço, onde os pacientes foram expostos a dois ciclos de blinatumomabe e um ciclo de QT, definido de acordo com dados do estudo TOWER.

Após a progressão, os pacientes receberiam terapia de resgate, determinado a partir da média ponderada do valor de reembolso dos procedimentos 03.04.06.008-9, 03.04.06.009-7 e 03.04.06.010-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO/ LINFOMA DE BURKITT - 2^a, 3^a e 4^a LINHA (média, 2,5 ciclos de

tratamento); com base no estudo TOWER o demandante aplicou que 29,36% dos pacientes seriam submetidos à terapia de resgate, sem distinção de comparador.

Linha de tratamento	Pacientes iniciando o tratamento (2023)	Proporção	Valor da APAC (mensal)
3^ª linha	22	78,57%	R\$ 830,52
4^ª linha	6	21,43%	R\$ 427,50
Custo ponderado (mensal)			R\$ 744,16

Figura 12. Custo do tratamento de resgate. Fonte: material do demandante.

Também foi considerada a aplicação de TCTH alogênico, que foi estimada pelo demandante a partir de microcusteio com padrão de uso de recursos definido através da opinião de especialistas. O custo do transplante foi fixado em R\$ 110.054,00 com custo de acompanhamento anual de R\$ 8.169,16. A partir de dados do estudo TOWER, considerou-se que a taxa de pacientes realizando o procedimento foi de 24,35% e 23,88% respectivamente para pacientes tratados com blinatumomabe e QT.

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

Em relação as análises de sensibilidade, estas foram conduzidas considerando-se como limites inferior e superior aqueles determinados pelo IC 95% de cada parâmetro, quando disponível, ou uma variação de $\pm 20\%$ em relação ao cenário base, quando o IC não se encontra disponível, sendo realizada análise determinística univariada e probabilística multivariada.

Os resultados estão detalhados a seguir. O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 248 mil e R\$ 206 mil para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente.

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

Figura 13. Resultado da análise de custo-efetividade. Fonte: material do demandante

De acordo com o demandante, a variável de maior impacto na análise de sensibilidade determinística univariada foi a taxa de desconto (variação dos resultados entre R\$ 116 mil e R\$ 394 mil).

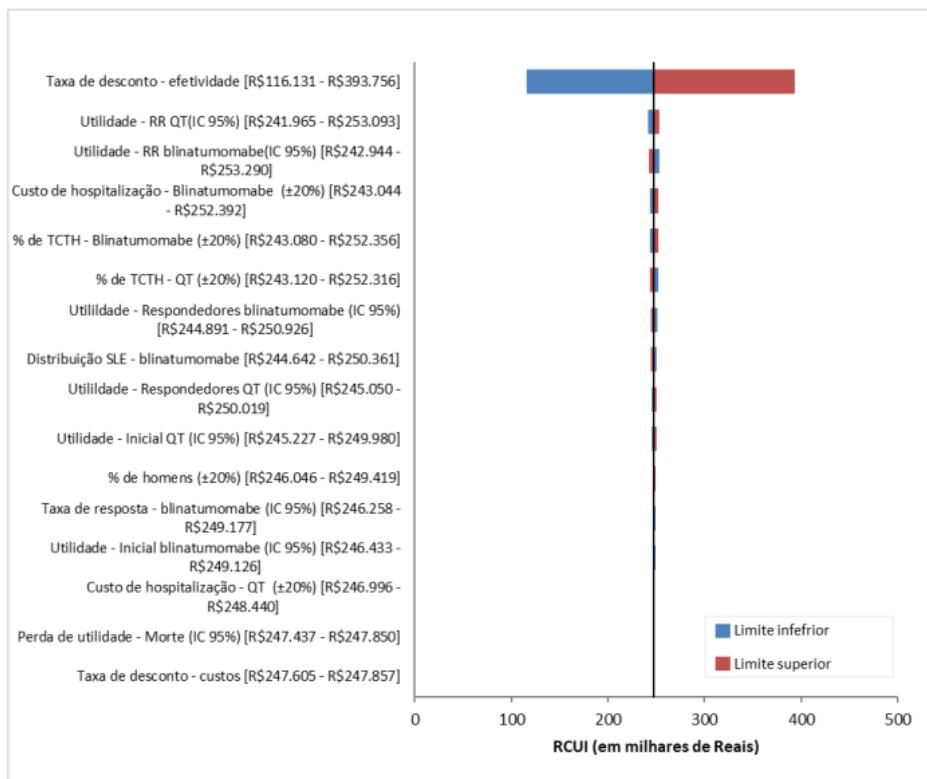


Figura 14. Resultado da análise de sensibilidade univariada. Fonte: material do demandante

Destaca-se que o preço da intervenção em análise não foi testado, possivelmente por se tratar do menor preço proposto. Todavia, a fim de simular o impacto desta variável no modelo, o Nats realizou uma análise de sensibilidade univariada, onde o preço do blinatumomabe foi variado com o valor máximo de R\$ 8.904,20 (preço SIGTAP 03.04.08.008-0), de modo que a RCUI (R\$/AVAQ ganho) obtida foi de 264 mil/AVAQ ganho. Ou seja, ainda assim a taxa de desconto foi a variável de maior sensibilidade do modelo. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística também indicaram uma maior relação de custo e efetividade com o uso de blinatumomabe, sendo que na maioria das iterações esteve acima do limiar de disposição a pagar do MS de até três vezes o valor de referência (isto é, três vezes R\$ 40.000/AVAQ ganho e R\$ 35.000/AV ganho), aplicado para doenças graves, não sendo, portanto, considerado custo-efetivo neste cenário.

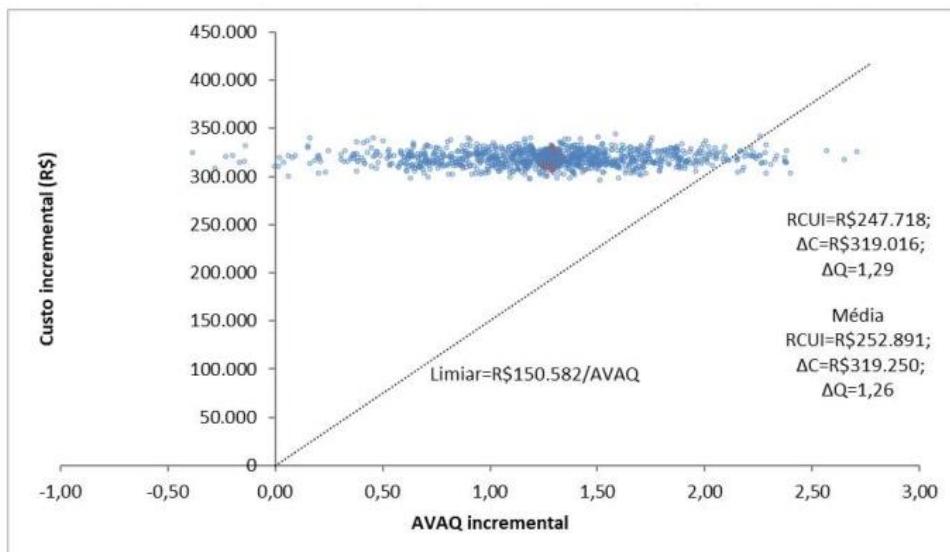


Figura 15. Análise probabilística. Fonte: material do demandante

7.1.1 Análise crítica do NATS

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

i) O modelo de sobrevida particionada foi construído com 4 estados de saúde: inicial (pré-resposta), respondedores, não respondedores e morte. O Kaplan Meier (KM) apresentado na figura 1C do estudo de Kantarjian, 2017 apresentou a probabilidade de sobrevida livre de eventos, calculada como o tempo desde a randomização até a recidiva após remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta, ou morte (os pacientes que não atingiram uma remissão completa com recuperação hematológica completa, parcial ou incompleta foram designados para uma duração livre de eventos de 1 dia).

O gráfico apresenta a SLE de todos os pacientes, incluindo aqueles que não responderam ao tratamento de indução. O gráfico de KM da figura 1A do estudo TOWER apresentou a sobrevida global para os dois braços, independentemente da resposta na fase de indução. Desse modo, ainda que seja uma alternativa válida como modelo conceitual, não ficou claro qual seria o benefício em adicionar um estado de saúde de resposta prévia, considerando que ambos KM de SLE e SG trazem os dados para todos os pacientes independentemente da resposta na fase de indução; ou se tal medida poderia gerar algum impacto nos resultados.

- ii) Como o modelo está organizado em respondedores e não respondedores, não está claro como a sobrevida global foi abordada na análise considerando o status da resposta; ou se uma única curva foi considerada para ambas as respostas.
- iii) Sobre a extrapolação das curvas, o demandante não apresentou em seu relatório dados numéricos de AIC e gráfico com todas as curvas simuladas/original para avaliação por meio de inspeção visual. Isso permitiria melhor entendimento

sobre as escolhas de curvas pelo demandante, incluindo para a curva da SG (Gompertz) que apresentou apenas o oitavo menor valor de BIC.

iv) Em relação ao tempo de exposição ao tratamento, o relatório do demandante citou que “o número mediano de ciclos de tratamento por braço comparador foi definido de acordo com dados do estudo TOWER, onde os pacientes foram expostos a dois ciclos de blinatumomabe e um ciclo de QT”.

Com base nessa citação e nas informações disponibilizadas na planilha da AE (apresentada na figura abaixo), entende-se que os pacientes receberiam blinatumomabe no máximo por dois ciclos de tratamento (100% no ciclo 1 e 56% no ciclo 2). Desse modo, os resultados finais podem estar subestimados, pois uma parcela dos pacientes, ainda sem progressão, teria indicação para receber blinatumomabe para além do segundo ciclo. Ressalta-se que os pacientes sem progressão poderiam receber o tratamento por até 9 ciclos. Corroborando com a importância de considerar tal informação no modelo, o ECR TOWER indica em seus resultados que a terapia de consolidação no braço blinatumomabe foi administrada em 32% dos pacientes. Ou seja, aproximadamente um terço dos pacientes tratados com blinatumomabe receberia o tratamento ao menos até o quinto ciclo.

DE	DF	DG	DH	DI	DJ	EQ	ER	ES	ET	EU	EV	EW	EX	EY	EZ	
Medication and Administration Costs																
Medication and Administration Costs																
Medication and Administration Costs																
Medication and Administration Costs																
Medication and Administration Costs																
Tx Cycle		Weeks	Discount Rate	% Starting Cycle	% Cmpl. Cycle	Cost per Patient Receiving Cycle					Cost per Patient Entering Model					
Tx Cycle		Weeks	Discount Rate	% Starting Cycle	% Cmpl. Cycle	Meds	IP	OP Vis	Pump	Total	Meds	IP	OP Vis	Pump	Total	
1		6	1,0000	100%	73%	198.742	21.577	0	0	220.319	171.974	18.671	0	0	190.645	
2		12	1,0000	56%	50%	231.865	21.577	0	0	253.442	122.777	11.426	0	0	134.203	
3		18	1,0000	0%	0%	231.865	0	0	0	231.865	0	0	0	0	0	
4		24	1,0000	0%	0%	231.865	0	0	0	231.865	0	0	0	0	0	
5		30	1,0000	0%	0%	231.865	0	0	0	231.865	0	0	0	0	0	
6		36	1,0000	0%	0%	231.865	0	0	0	231.865	0	0	0	0	0	
7		42	1,0000	0%	0%	231.865	0	0	0	231.865	0	0	0	0	0	
8		48	1,0000	0%	0%	231.865	0	0	0	231.865	0	0	0	0	0	
9		54	0,9524	0%	0%	231.865	0	0	0	231.865	0	0	0	0	0	
10		60	0,9524	0%	0%	231.865	0	0	0	231.865	0	0	0	0	0	
										Total	294.751	30.097	0	0	324.848	
										Total Discounted	294.751	30.097	0	0	324.848	

Figura 16. Custos médicos e de administração. Fonte: planilha AE do demandante (aba: "blincyto Calc").

Além disso, com base na citação, entende-se que para o braço comparador os pacientes receberiam apenas um ciclo. Entretanto, as informações apresentadas na planilha da AE sugerem que os pacientes estariam recebendo o tratamento para além do primeiro ciclo.

Medication and Administration Costs

Tx Cycle	Weeks	Discount Rate	% Starting Cycle	% Cmpl. Cycle	Cost per Patient Entering Model							
					Medication					IP	OP	Total
					Len	Flu	Cy	Ida	Total			
1	4	1,0000	81%	81%	1.026	0	0	0	1.026	3.570	0	4.596
2	8	1,0000	21%	21%	263	0	0	0	263	917	0	1.181
3	12	1,0000	2%	2%	28	0	0	0	28	98	0	126
4	16	1,0000	1%	1%	19	0	0	0	19	66	0	84
5	20	1,0000	0%	0%	0	0	0	0	0	0	0	0
6	24	1,0000	0%	0%	0	0	0	0	0	0	0	0
7	28	1,0000	0%	0%	0	0	0	0	0	0	0	0
8	32	1,0000	0%	0%	0	0	0	0	0	0	0	0
9	36	1,0000	0%	0%	0	0	0	0	0	0	0	0
10	40	1,0000	0%	0%	0	0	0	0	0	0	0	0
					1.336	0	0	0	1.336	4.651	0	5.988
					1.336	0	0	0	1.336	4.651	0	5.988

Figura 17. Custos médicos e de administração. Fonte: planilha AE do demandante (aba: "SOC Calc").

v) Em relação aos valores de utilidade, o demandante considerou diferentes valores de utilidade por estado de saúde e por braço de tratamento. Observou-se que os valores de utilidade foram menores para o braço da quimioterapia. Ainda que não exista uma contraindicação explícita ou recomendação quanto ao uso de tal método (conforme próximo parágrafo), entende-se que tal medida poderia superestimar o ganho final de qualidade de vida para o braço blinatumomabe. Isso porque o ganho de qualidade de vida já pode ser alcançado por meio do ganho de SLE e maior tempo de sobrevida. Para contornar tal situação, seria possível considerar apenas os mesmos valores de utilidade por estado de saúde.

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

vi) O documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas” ainda recomenda, quando possível, o ajuste de parâmetros de utilidade quando o valor de utilidade para uma determinada condição de saúde não estiver disponível para coortes realizadas no Brasil, é possível utilizar dados de outros países desde que seja feito um ajuste por meio de um multiplicador.

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

viii) Os resultados de efetividade incremental (AV e AVAQ) podem estar superestimados: 1,29 anos de incremento de AVAQ e 1,55 de incremento de AV. A título de exemplo, a diferença de mediana de SG identificada no estudo de TOWER foi de 3,7 meses (0,3 anos); ao considerar o limite superior de SG do braço blinatumomabe (9,6 meses) e inferior do comparador (2,9 meses), a diferença seria de 6,7 meses (0,55 anos). Isso pode ter ocorrido em virtude das curvas simuladas. O demandante apresentou dados da curva para até 30 meses.

Diferentemente das curvas simuladas pelo demandante, onde o ganho de SG do braço do blinatumomabe parece persistir ao longo dos anos (Figura 7), há períodos em que há sobreposição das curvas no KM de SG do estudo TOWER. O gráfico de tornado não simulou a incerteza da variável de SG.

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

- **Tempo de exposição ao tratamento** → O Nats extraiu os dados SLE do estudo TOWER (Kantarjian, 2017; figura 1C) para os dois braços em avaliação. As estimativas de SLE foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier dos estudos primários através da digitalização no software *WebPlotDigitizer*. O tempo de exposição considerou os pacientes que não apresentaram progressão no tempo de início e fim do ciclo de tratamento. Estes dados estão apresentados a seguir.

Tabela 10. Tempo de exposição por ciclo de tratamento: braço blinatumomabe. Fonte: elaborado pelo NATS

Ciclo de tratamento	Nº de início do ciclo (em semanas)	Nº de início do ciclo (em meses)	SLE (%) início	SLE (%) fim
ciclo 1	0	0,0	100%	44%
ciclo 2	6	1,4	44%	42%
ciclo 3	12	2,8	42%	37%
ciclo 4	18	4,1	37%	32%
ciclo 5	24	5,5	32%	26%
ciclo 6	30	6,9	26%	21%
ciclo 7	42	9,6	21%	11%
ciclo 8	54	12,4	11%	10%
ciclo 9	66	15,1	10%	0%

Tabela 11. Tempo de exposição por ciclo de tratamento: braço do comparador. Fonte: elaborado pelo NATS

Ciclo de tratamento	Nº de início do ciclo (em semanas)	Nº de início do ciclo (em meses)	SLE (%) início	SLE (%) fim

ciclo 1	0	0,0	100%	25%
ciclo 2	6	1,4	25%	19%
ciclo 3	12	2,8	19%	16%
ciclo 4	18	4,1	16%	13%
ciclo 5	24	5,5	13%	10%
ciclo 6	30	6,9	10%	8%
ciclo 7	42	9,6	8%	8%
ciclo 8	54	12,4	8%	8%
ciclo 9	66	15,1	8%	0%

- Substituição dos dados de utilidade da população geral (aba “utility inputs”) por dados brasileiros (Santos, 2021) (31), conforme apresentado abaixo:

General Population Utility		
Age (Years)	Utility	
	Male	Female
<25	0,87	0,87
25-34	0,85	0,85
35-44	0,82	0,82
45-54	0,78	0,78
55-64	0,76	0,76
65-74	0,76	0,76
75+	0,76	0,76

- Utilidade por estado de saúde → ajuste de parâmetros de utilidade quando o valor de utilidade por multiplicador. Os dados de utilidade foram obtidos durante o acompanhamento do estudo TOWER. Por se tratar de um estudo multicêntrico e realizado majoritariamente em países desenvolvidos, utilizou-se a utilidade base do estudo de Janssen (2021) (32) de 0,913. A utilidade em geral da população brasileira é estimada em 0,824 (31). Logo, o fato de conversão como sendo de 0,902. Além disso, para o braço do comparador, aplicou-se a mesma utilidade utilizada no braço do blinatumomabe, conforme apresentado a seguir.

Blinatumomabe	Valor
Inicial	0,606
Resposta	0,655
Recidivado/refratário	0,535
Decréscimo terminal	0,050

FLAG-IDA	Valor
Inicial	0,606
Resposta	0,655
Recidivado/refratário	0,535

- Após esses ajustes, os seguintes resultados foram obtidos:

- Custos totais: R\$ 664 mil e R\$ 40 mil, respectivamente braço blinatumomabe e comparador.
- Utilidade total: 2,89 e 1,73, respectivamente braço blinatumomabe e comparador.
- Sobrevida: 3,98 e 2,43, respectivamente braço blinatumomabe e comparador.

- **RCEI: R\$ 537 mil/AVAQ.**
- Limitações: incertezas de longo prazo quanto aos resultados de efetividade incremental, outros pontos já descritos.

Tabela 12. RCEI: análise complementar feita pelo Nats

Tratamento	Custo total (R\$)	Total AV	Total AVAQ	Custos incrementais (R\$)	AV incremental	AVAQ incremental	RCEI (AVAQ) em R\$
Blinatumomabe	664.726	3,98	2,89	624.690	1,55	1,16	537.610
FLAG-IDA	40.037	2,43	1,73				

O Nats realizou uma análise de sensibilidade univariada, onde o preço do blinatumomabe foi variado com o valor máximo de R\$ 8.904,20 (preço SIGTAP 03.04.08.008-0), de modo que a RCUI (R\$/AVAQ ganho) obtida foi de 577 mil/AVAQ ganho.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de blinatumomabe no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Blinatumomabe	Adequado.
Comparador	Quimioterapia	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Pacientes adultos com LLA de células B Ph- e com doença recidivada ou refratária ao SUS	Adequado.
Cenários	Comparação do cenário atual (referência), apenas com quimioterapia, com um cenário alternativo, com quimioterapia e blinatumomabe (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).	Adequado.
População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos. Foram estimados em torno de 76 a 78 pacientes elegíveis por ano	Parcialmente adequado. A tabela 37 do relatório do demandante sugere que o ponto de partida para estimativa da população elegível foi o número de indivíduos iniciando o tratamento em 2 ^a linha, a partir dos dados do DATASUS. Como não há restrição de linha terapêutica na indicação proposta, entende-se que os pacientes que também iniciam os tratamentos de 3 ^a e 4 ^a linha poderiam ser considerados. Isso por consequência poderia ampliar o número de pacientes elegíveis (maiores detalhes apresentados na sequência).

Custos e recursos	Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados ao mesmo.	Parcialmente adequado. Os comentários sobre os custos apresentados na análise crítica do NATS no capítulo anterior, em especial quanto ao tempo de exposição de tratamento, também são aqui aplicáveis (maiores detalhes apresentados na sequência).
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário = cenário proposto - referência	Adequado.
Análise de sensibilidade	Análise de cenários	Adequado

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de blinatumomabe para pacientes adultos com LLA de células B Ph- e com doença recidivada ou refratária ao SUS.

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

O demandante estimou a população elegível a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos. Inicialmente, foram extraídos dados do DATASUS para três procedimentos (03.04.06.008-9, 03.04.06.009-7, 03.04.06.010-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA AGUDA/ MIELODISPLASIA/LINFOBLÁSTICO/ LINFOAMA DE BURKITT – respectivamente, 2^a, 3^a e 4 LINHA; anos de 2018 a 2023).

A figura a seguir apresenta os dados históricos de pacientes adultos com LLA e com doença recidivada ou refratária entre os anos de 2018 e 2023, estimados pelo demandante; e a projeção da população brasileira com idade maior ou igual a 19 anos.

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

Figura 18. Dados históricos (2018-2023): Pacientes iniciando o tratamento em 2^a linha. Fonte: material do demandante.

Para o ano de 2025, o demandante estimou crescimento populacional médio no período aplicado ao número médio de novos pacientes ao ano. Para os anos posteriores, aplicou-se a taxa de crescimento média ao número de pacientes do ano anterior. Como esta população do Datasus contempla pacientes com LLA em geral, o demandante aplicou proporções de pacientes com LLA de células B precursoras e Ph-, conforme detalhado na figura 19.

Parâmetros	Valores	2025	2026	2027	2028	2029
Média do crescimento populacional no período	-			1,008		
Pacientes com LLA RR	135	136	137	138	139	140
Pacientes com LLA de células B¹	78%	106	107	108	109	110
Pacientes com LLA de células B² precursoras	93%	99	99	100	101	102
LLA de células B precursoras PH-²	77%	76	76	77	78	78
População elegível	-	76	76	77	78	78

Figura 19. Projeção da população elegível. Fonte: material do demandante.

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

A figura abaixo apresenta a taxa de difusão simulada, com um cenário base variando a incorporação do blinatumomabe em 20% no primeiro ano, até 50% no quinto ano da análise.

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

Figura 20. Taxa de difusão da AIO. Fonte: material do demandante.

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

Figura 21. Número de pacientes tratados com blinatumomabe e QT, conforme a participação de mercado proposta. Fonte: material do demandante.

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

Tratamento	Blinatumomabe	Quimioterapia padrão
Custo de tratamento	R\$ 355.398	R\$ 35.978
Variação (%)	Variação (%)	Variação (%)
Menor participação	10%	15%
Maior participação	50%	60%
Variação (%)	20%	23%
Variação (%)	25%	30%
Variação (%)	70%	80%
Variação (%)	90%	100%

Figura 22. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento. Fonte: material do demandante.

O demandante apresentou análise de sensibilidade, considerando diferentes cenários para variáveis específicas:

1) Participação de mercado: foram avaliados cenários de menor e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base (tabela abaixo);

2) Taxa de pacientes Ph-: variação de $\pm 10\%$ (69% e 85%).

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

Figura 23. Cenários de participação de mercado de blinatumomabe no SUS. Fonte: material do demandante.

Com a incorporação de blinatumomabe, na análise principal do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 5 milhões no primeiro ano, de R\$ 12 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 45 milhões.

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Projetado	2.734.297	2.734.297	2.770.275	2.806.252	2.806.252	13.851.373
Referência	7.525.601	10.080.963	12.672.303	13.985.962	15.263.643	59.528.473
Incremental	4.791.304	7.346.667	9.902.029	11.179.710	12.457.391	45.677.100

Figura 24. Avaliação do impacto orçamentário. Fonte: material do demandante

Os resultados das análises de cenário estão apresentados na figura 25.

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

Figura 25. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos. Fonte: material do demandante

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

7.2.1 Análise crítica do NATS

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

(i) A proposta de uso do blinatumomabe é para pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Ph- recidivada ou refratária. A tabela 37 do relatório do demandante sugere que o ponto de partida para estimativa da população elegível foi o número de indivíduos iniciando o tratamento em 2^a linha, a partir dos dados do DATASUS. Como não há restrição de linha terapêutica na indicação proposta, entende-se que os pacientes que também iniciam os tratamentos de 3^a e 4^a linha poderiam ser considerados. Isso por consequência poderia ampliar o número de pacientes elegíveis.

Em um levantamento realizado pelo Nats no DATASUS, base SIA-AQ, ano de 2023, todos os estados, filtros por procedimentos (03.04.06.008-9, 03.04.06.009-7 e 03.04.06.010-0; 2^a, 3^a e 4^a linhas, respectivamente), CID (910), e tipo de APAC (inicial) foram identificados 171 pacientes. Considerando todos os parâmetros citados anteriormente, para o procedimento 03.04.06.008-9 (2^a linha) foram identificados 147 pacientes.

(ii) Algumas das citações apresentadas na Tabela 38 do relatório do demandante não foram identificadas na lista de referências. De todo modo, o Nats realizou buscas na literatura (33,34) e considerou as proporções utilizadas (LLA de células B, LLA de células B precursoras, e Ph-) como adequadas.

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

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

Tabela 13. AIO: análise complementar feita pelo Nats

Resumo impacto orçamentário (em reais)					
	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual					
Pacientes em tratamento com QT	76	76	77	78	78
Custo total (R\$)	3.017.758	3.017.758	3.057.465	3.097.172	3.097.172
Cenário alternativo					
Pacientes em tratamento com QT	61	53	46	43	39
Pacientes em tratamento com blinatumomabe	15	23	31	35	39
Custo total (R\$)	12.402.449	17.407.618	22.452.494	24.994.786	27.497.370
Impacto orçamentário					

Custo incremental (R\$)	9.384.691	14.389.860	19.395.029	21.897.613	24.400.198	89.467.392
------------------------------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo (Ph -) e com doença recidivada ou refratária (r/r) (35,36). A busca foi realizada no dia 19 de novembro de 2024, e atualizada em 14 de março de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

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

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) (37–39). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte inicial considerado nesta análise, nenhum medicamento foi identificado para o tratamento de adultos com LLA de células B, cromossomo Ph - com doença r/r. Todavia, expandindo a população objeto desta seção, passando a considerar adultos com LLA-B r/r, duas tecnologias integram o resultado do MHT, conforme **Quadro 7** abaixo:

Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com LLA-B r/r

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Obecabtagene autoleucel	CAR T-cell	EV	4	FDA (2024)	-
Tisagenlecleucel	CAR T-cell	EV	4	FDA (2017), EMA (2018) e Anvisa (2022)	Favorável: CDA e Nice

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 24/03/2025.

Legenda: LLA-B – leucemia linfoblástica aguda de células B; r/r – recidivada ou refratária; CAR - células químéricas de antígeno (chimeric antigen receptor); T-cell – células T; EV – endovenosa; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European

Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

Nota: tisagenlecleucel é aprovado para pessoas de até 25 anos de idade.

Obecabtagene autoleucel, consiste em imunoterapia de células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas ao CD19 (células quiméricas de antígeno; *chimeric antigen receptor*; CAR). Após modificadas, as células T têm sua função potencializada e alvejam os抗ígenos CD19 presentes no câncer. O tratamento, endovenoso, é aprovado pela FDA (novembro/2024) para adultos com LLA-B recidivante ou refratária; além de ter recebido designação de droga órfã pela EMA em 2022(40–44). O Nice prevê a publicação de avaliação quanto à utilização de obecabtagene autoleucel na LLA-B r/r em agosto/2025(45).

Tisagenlecleucel, é outra imunoterapia de células T autólogas direcionada ao CD19 de uso endovenoso. Possui autorização da FDA (2017), EMA (2018) e Anvisa (2022) para o tratamento de pessoas com a doença r/r, porém com até 25 anos de idade(46–48). Apesar do tempo de registro maior que cinco anos, a tecnologia foi inserida nos resultados deste MHT devido ao ensaio de fase 3 (NCT04094311), com previsão de conclusão em 2025, em recrutamento de participantes maiores de 25 anos de idade, com vistas a avaliar a efetividade e segurança da terapia, medidas através da frequência de eventos adversos e taxa de remissão da doença(49). Parecer do Nice recomenda a utilização desta tecnologia conforme a autorização de comercialização para pessoas de até 25 anos de idade com LLA-B que recaiu após um transplante ou recaiu pela segunda vez ou mais ou tem a doença refratária, desde que haja acordo comercial com a empresa fabricante (50) A CDA recomenda tisagenlecleucel para pacientes de três a 25 anos de idade com LLA-B r/r, inelegíveis ou com recidiva após transplante de células-tronco alogênicas, ou que tenham sofrido uma segunda ou posterior recidiva. A agência canadense recomenda ainda o acesso equitativo a pacientes elegíveis, que inclua apoio financeiro e logístico para utilização da terapia; definição de critérios de elegibilidade; além de coleta de dados e padronizados, a fim de subsidiar formulação de evidências do mundo real para reavaliações de eficácia, segurança e custo-efetividade em longo prazo (51,52).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – o blinatumomabe é recomendado para LLA com Ph negativo previamente tratada em adultos e LLA de células B recidivada ou refratária, condicionado ao desconto acordado previamente (53).

Scottish Medicines Consortium (SMC) – recomendado para pacientes adultos com LLA de células B Ph negativo com doença recidivada ou refratária com ou sem CD-19 positivo (54).

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) – recomendado para o tratamento de doentes adultos com Leucemia Linfoblástica aguda (LLA), de células B precursoras, filadélfia negativos, em recaída ou refratários (55).

Canada's Drug Agency (CDA-AMC) – Para o tratamento de pacientes com LLA, com célula B precursora, CD-19 positiva, cromossomo Filadélfia negativo, em pacientes adultos refratários ou recidivados (56).

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) - indicado para o tratamento de LLA com célula B precursora refratário ou recidivado (57).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas demonstraram superioridade do blinatumomabe comparado ao tratamento quimioterápico para a maioria dos desfechos de eficácia, com sobrevida global, taxa de remissão completa e sobrevida livre de eventos apresentando benefício significativo do blinatumomabe com qualidade da evidência moderada. As taxas de DRM negativa e ganhos na QVRS, também favoreceram significativamente o uso de blinatumomabe (qualidade da evidência baixa). Em relação à segurança, não foi identificado diferença entre os tratamentos para ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3 e descontinuação por eventos adversos, embora, um aumento significativo de eventos adversos graves tenha sido observado (qualidade de evidência baixa), requerendo atenção cuidadosa para seu manejo adequado.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 80/2024 esteve aberta durante o período de 14 a 25 de novembro do mesmo ano e recebeu 13 inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. Diante disso, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento.

A representante, de 28 anos, foi diagnosticada, aos 16 anos, com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B e cromossomo Ph-. O tratamento teve início com sessões de quimioterapia durante três anos, além de algumas sessões de radioterapia. Após oito meses, apresentou recidiva da doença e entrou na fila de espera para realização de um transplante de medula óssea com doador não aparentado. Durante os dois meses de espera, realizou algumas sessões de quimioterapia. Em maio de 2017, fez o transplante, sem intercorrências. No entanto, um ano e meio após o procedimento, a doença recidivou novamente.

Na ocasião, a médica responsável pelo seu tratamento prescreveu imunoterapia com blinatumomabe. Após solicitação judicial em dezembro de 2018, o medicamento foi liberado em março de 2019. Nesse intervalo, a participante fez alguns ciclos de quimioterapia, com piora do quadro da doença. Posteriormente, realizou dois ciclos de blinatumomabe. O primeiro teve duração de um mês, com monitoramento 24h em ambiente hospitalar; durante os primeiros sete dias, apresentou febre e teve um episódio de hipoglicemias. Já o segundo ciclo ocorreu sem eventos adversos. Após essa etapa, foi realizado um exame para verificação da existência de doença residual mínima, cujo resultado foi negativo. Com isso, a representante passou por outro transplante de medula óssea, utilizando o mesmo doador do primeiro.

Após cinco anos do uso do medicamento e do segundo transplante, não houve mais nenhuma recidiva. A participante considera que o medicamento possibilitou a melhora da doença e o retorno às suas atividades, como estudar e trabalhar.

12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica pelo NATS e a discussão com especialistas, os membros do Comitê de Medicamentos debateram sobre os motivos que levaram aos elevados valores da razão custo-efetividade incremental, muito superiores ao limiar de custo efetividade adotado. Destacou-se o elevado custo do medicamento somado a baixa magnitude da eficácia observada no ensaio clínico. Além disso, as discrepâncias entre a RCEI do demandante e do Nats também foram discutidas, sendo o fator mais impactante o fato do demandante ter contabilizado na sua análise apenas 2 ciclos de blinatumomabe, sendo que no estudo clínico utilizado na análise, uma parcela da população continuou com o tratamento após esse período. Também foi mencionado sobre a possibilidade da manutenção de oferta de bombas de infusão por parte do demandante conforme pactuado na demanda do blinatumomabe para uso pediátrico.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

No dia 14 de março de 2025, na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram por maioria absoluta que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de blinatumomabe para pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária. A decisão considerou a razão de custo-efetividade incremental acima do limiar e uma expectativa de redução de preço da tecnologia pelo demandante durante a consulta pública.

14. CONSULTA PÚBLICA

14.1 Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 29/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise

A CP nº 29 de 2025 ficou aberta durante o período de 15 de maio a 3 de junho do mesmo ano e recebeu 120 contribuições. A maioria das contribuições foi realizada por profissionais de saúde (n=91), pessoas brancas (n=91), com idade entre 40 e 59 anos (n=56), da região Sudeste (n=70) e que se identificam como mulher cisgênero (n=71), (Tabela 14).

Tabela 14. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 29/2025.

Características	n (120)	%
Contribuição por segmento social		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	5	4
Paciente	3	2,5
Profissional de saúde	91	76
Interessados no tema	12	10
Organização da Sociedade Civil	4	3
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	2,5
Empresa	2	2
Identidade de gênero		
Mulher cisgênero	71	59
Homem cisgênero	49	41
Faixa etária		
18 a 24 anos	2	2
25 a 39 anos	50	41,5
40 a 59 anos	56	46,5
60 anos ou mais	12	10
Cor ou etnia		
Branco	91	76
Pardo	21	17,5
Preto	5	4
Amarelo	3	2,5
Regiões do país		
Sudeste	70	58

Nordeste	25	21
Sul	11	9
Centro-Oeste	12	10
Norte	2	2

Fonte: Consulta Pública nº 29/2025, Conitec.

A análise qualitativa das contribuições da CP nº 29/2025 considerou três eixos temáticos: 1) Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) Experiência com o medicamento em avaliação para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária; e 3) Experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Os respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação, no âmbito do SUS, do blinatumomabe para a indicação proposta. Uma pessoa manifestou que a tecnologia não deveria ser incorporada e outra informou que não tinha opinião formada, mas as duas teceram comentários favoráveis à incorporação da tecnologia.

Nas contribuições favoráveis à incorporação do blinatumomabe, alguns temas foram abordados de forma mais enfática. Dentre eles, sobressaiu a superioridade da tecnologia quando comparada à quimioterapia. Nesse sentido, considerou-se que o blinatumomabe apresenta mais benefícios clínicos, menos toxicidade, bem como gera ganho de sobrevida e alcance da remissão da doença. Destacaram-se, também, respostas sobre o fato de o blinatumomabe ser uma alternativa terapêutica para pacientes adultos com LLA recidivada ou refratária; a garantia de acesso pelo sistema público; a gravidade da doença; a resposta ao tratamento com poucos ciclos do medicamento; a economia de custos; e a melhora da qualidade de vida (Quadro 8).

Quadro 8. Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia em avaliação presentes nas contribuições enviadas à CP nº 29/2025.

Códigos temáticos		Trechos ilustrativos
Superioridade do blinatumomabe em relação à quimioterapia	Mais benefícios clínicos	<p>“É um tratamento muito eficaz, capaz de controlar uma doença agressiva e resistente à quimioterapia em poucos ciclos, sendo uma ponte para o transplante de medula óssea. Com certeza salvará a vida de muitos pacientes.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Geralmente são pacientes jovens, em que o papel do transplante fica mais evidente quando a doença está em remissão. Blinatumomab oferece a maior possibilidade de resposta e controle da doença, melhorando os resultados do tmo a ser feito em um segundo momento.” (Profissional de saúde)</p>
	Menor toxicidade	<p>“O TRATAMENTO COM IMUNOTERAPICO É MUITO MENOS AGRESSIVO AO PACIENTE, CAUSANDO POUQUÍSSÍMOS OU NENHUM EFEITO COLATERAL, NO MEU CASO, ESSE TRATAMENTO NÃO TEVE NENHUMA INTERCORRÊNCIA.” (Paciente)</p> <p>“Selecionando os casos recidivados ou refratários para o uso do Blinatumomab, podemos resgatar pacientes que não responderam a quimioterapia</p>

		convencional. Pacientes que antes estavam fadados a progressão da doença e óbito. E como o Blinatumomab apresenta menor toxicidade que a quimioterapia convencional , o paciente que atinge o DRM negativo apresenta melhor status para o transplante, com menos intercorrências e menor risco de mortalidade relacionada ao transplante.” (Profissional de saúde)
	Ganho de sobrevida	“A leucemia linfoblástica aguda é uma doença com prognóstico ruim no adulto, um dos motivos é a menor tolerância a quimioterapia quando comparada as crianças, devido comorbidades e efeitos adversos a quimioterapia. A possibilidade de resgate com uma terapia eficaz e menos tóxica com certeza aumenta a possibilidade de melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global. ” (Profissional de saúde)
	Alcance da remissão	“A blinatumumab foi importante na minha cura, foi no ciclo dela que tive a remissão total da doença além de não ter os efeitos colaterais das outras quimioterapias em geral, é um medicamento que deve estar disponível a todos que precisarem um dia.” (Paciente)
		“O tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células no adulto é desafiador com taxas de resposta menores devido a um perfil genético/molecular desfavorável e uma menor tolerância dos pacientes adultos a tratamento quimioterápico intensivos. A incorporação desta medicação melhorará consideravelmente os resultados, proporcionando uma maior taxa de remissão , acesso ao transplante de medula óssea e cura para estes pacientes.” (Profissional de saúde)
Alternativa terapêutica		“blinatumumabe é uma medicação de resgate para uma doença extremamente grave e fatal, não existiam terapias de resgates eficazes após insucesso da quimioterapia e o transplante de medula com doença em atividade tem baixas taxas de resposta. Agora com a incorporação do blinatumumabe os pacientes podem ter uma segunda chance de chegar até o tmo com doença negativa.” (profissional de saúde)
		“Minha avó teve leucemia e ficou 5 anos lutando contra o câncer e por não ter outros tratamentos a não ser a quimioterapia faleceu 11/10/2021. ” (Organização da sociedade civil)
		“ Essa é a única opção terapêutica que pode resgatar pacientes com LLA recidivada e refratária. Já é usada em crianças no SUS. Vai atender uma necessidade médica não atendida para pacientes adultos.” (Empresa)
Garantia de acesso		“A inclusão desta medicação no sus irá diminuir os casos de morte por LLA, visto que muitos pacientes que tentam conseguir via judicial, falecem antes de conseguir. ” (Familiar, amigo ou cuidador)
		“Apesar de liberado pela ANVISA para uso no Brasil desde 2019, a medicação não está disponível para pacientes atendidos no âmbito do SUS. ” (Profissional de saúde)

	<p>“[...] O acesso a terapias modernas como o blinatumomab deve ser um direito garantido aos pacientes do SUS, como já ocorre em diversos países que adotaram o medicamento em seus sistemas públicos. Negar esse acesso é perpetuar desigualdades no tratamento oncológico e comprometer o princípio constitucional da equidade em saúde. Por fim, a incorporação do blinatumomab é um passo necessário e ético para garantir que pacientes com leucemia tenham acesso às melhores opções terapêuticas disponíveis, independentemente de sua condição socioeconômico.”</p> <p>(Interessado no tema)</p>
Gravidade da doença	<p>“A LLA-B Ph- Trata-se de uma condição de alto risco e prognóstico reservado, com sobrevida mediana inferior a 6 meses sob quimioterapia convencional. O blinatumomab demonstrou superioridade clínica com maiores taxas de remissão completa, além de perfil de segurança mais favorável. A droga representa uma opção eficaz e menos tóxica, sendo estratégia viável como ponte para transplante alogênico de medula óssea, o único tratamento potencialmente curativo nesses casos. Diante da elevada necessidade clínica não atendida, dos benefícios comprovados em sobrevida, e da melhor tolerabilidade, recomendo a incorporação do blinatumomab no SUS, garantindo acesso a uma terapia moderna, eficaz e baseada em evidência.”</p> <p>(Profissional de saúde)</p>
	<p>“A leucemia linfoblástica aguda é uma doença com prognóstico ruim no adulto, um dos motivos é a menor tolerância a quimioterapia quando comparada as crianças, devido comorbidades e efeitos adversos a quimioterapia. A possibilidade de resgate com uma terapia eficaz e menos tóxica com certeza aumenta a possibilidade de melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global.”</p> <p>(Profissional de saúde)</p>
Poucos ciclos de tratamento	<p>“Opção terapêutica excelente no contexto de refratariedade ou recaída, com uso de somente 1 ou 2 ciclos de tratamento em caso de resposta como ponte para transplante.”</p> <p>(Profissional de saúde)</p>
Economia de custos	<p>“Há que se considerar o impacto da efetividade do tratamento para as unidades oncológicas de atendimento no SUS, na medida em que pacientes com doença em atividade passam por inúmeros atendimentos ambulatoriais, internações, tratamentos de alto custo de infecções graves, terapia transfusional e cuidados de suporte intensivo, que geram custos aos serviços. Com base nessas evidências, reforçamos a recomendação para a incorporação do blinatumomab como opção preferencial para adultos com LLA-B Ph-negativa, com DRM persistente após indução/consolidação bem como nas situações de recaída ou refratariedade, considerando o impacto positivo em sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.”</p> <p>(Empresa)</p>
Melhora da qualidade de vida	<p>“Vários pacientes em tratamento para Leucemias, vivem um sofrimento desumano que pode ser amenizado com essa medicação que já foi comprovada que tem resultados positivos para uma melhor qualidade de vida do paciente.”</p> <p>(Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>

Fonte: Consulta Pública nº 29/2025, Conitec.

Do total de participantes da consulta pública, 97 pessoas informaram possuir experiência com o medicamento avaliado: 95 na qualidade de profissional de saúde e dois de paciente. Sobre os efeitos positivos e facilidades da experiência com o blinatumomab, tiveram mais evidência as respostas sobre os benefícios clínicos da tecnologia, tendo

em vista que o usuário consegue atingir a remissão completa da doença ou que negativa a doença residual mínima, viabilizando a realização do transplante de medula óssea, bem como aquelas que versam sobre o ganho de sobrevida, em relação à sobrevida global e sobrevida livre de eventos. Ademais, foi mencionada a baixa toxicidade do medicamento e a resposta terapêutica com poucos ciclos de tratamento. Já sobre os efeitos negativos e dificuldades, destacaram-se as contribuições acerca da dificuldade de acesso e de administração do medicamento, uma vez que necessita de infusão contínua e precisa de um período significativo em ambiente hospitalar. Também foram mencionados os eventos adversos da tecnologia, embora tenham sido considerados manejáveis, e a necessidade de capacitação especializada aos profissionais de saúde que administram o medicamento.

Quadro 9. Contribuições enviadas à CP nº 29/2025 sobre os efeitos positivos e facilidades e efeitos negativos e dificuldades da tecnologia em avaliação.

Códigos temáticos				Trechos ilustrativos
Efeitos positivos	Benefícios clínicos	Remissão Completa	Viabilidad e para o transplante de Medula Óssea	<p>“Pacientes meus adultos com LLA-B em contexto refratário ou recaído com a primeira linha atingiram resposta completa após 1 ou no máximo 2 ciclos de blinatumomabe, com posterior consolidação com transplante de medula.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Pacientes com LLA-B recidivada ou refratária tem chance de sobrevida extremamente baixa considerando as alternativas de tratamento atuais no âmbito do SUS, que se inclui quimioterapia citotóxica e transplante alogênico de medula óssea. Trato pacientes tanto no SUS como no sistema privado. É muito satisfatório ver o paciente no sistema privado com doença recidivada refratária, com grande carga tumoral (portanto não candidato a transplante), poder atingir remissão (por vezes a única vez que atinge remissão) por causa do uso do blinatumomabe, e conseguir ser submetido a transplante e ser curado. Por outro lado, é frustrante cuidar do paciente SUS na mesma condição e ver morrer por falta de acesso ao medicamento.” (Profissional de saúde)</p>
		Doença residual mínima negativa		“ Doença residual mínima negativa após 1 ciclo” (Profissional de saúde)
				“Resposta terapêutica eficaz em paciente com leucemia recidivada ou refratária a quimioterapia convencional. Só por causa do blinatumomab o

			<p>paciente conseguiu entrar em doença residual mínima negativa, foi para o transplante de medula óssea e hoje está curado.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Em estudos clínicos e na nossa prática médica, cerca de 80% dos pacientes que usam blinatumomabe alcançam o status de DRM negativa e podem seguir para a terapia definitiva e curativa com o TCTH” (Empresa)</p>
	<p>Ganho de sobrevida</p>	<p>Sobrevida global</p>	<p>“Pacientes com doença refratária e com recidivas avançadas (mais de 2 recidivas) que alcançaram remissão e foram transplantados e estão com sobrevida livre de eventos e aumento da sobrevida global desses pacientes. Na nossa experiência institucional com o uso de blinatumomabe em pacientes recidivados e refratários conseguimos encaminhar para TMO 12/17 pacientes.” (Profissional de saúde)</p>
	<p>Baixa toxicidade</p>		<p>“Perfil de tolerância muito bom com baixa toxicidade e ótimo resposta terapêutica permitindo que o paciente pudesse ser submetido ao transplante de medula óssea depois de alcançado DRM negativa.” (Profissional de saúde)</p>
	<p>Poucos ciclos de tratamento</p>		<p>“Tive paciente com leucemia linfoblástica aguda refratária que fez uso da droga, apenas 1 ciclo, que foi suficiente para colocá-la em remissão e poder ser submetida ao transplante de medula óssea. A paciente está curada e bem. Sem sequelas. Também observei a evolução de um paciente de um colega da hematologia clínica totalmente refratário à quimioterapia, doença só progredia e que também remitiu completamente com apenas 12 dias de blinatumomabe. Em pacientes adultos, a resposta à quimioterapia é muito ruim e a necessidade de drogas como essa, muda a sobrevida dos pacientes.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Em pacientes com LLA B recidivada/refratária ou com doença residual mínima negativa, há pouca ou baixa chance de resgate com quimioterapia convencional sendo necessário uso de drogas alvo para melhora dos desfechos e proporcionar ao paciente possibilidade de realizar transplante alogênico de células tronco hematopoéticas. A droga, apesar de endovenoso, a droga é de uso por tempo limitado de até 4 ciclos.” (Profissional de saúde)</p>
<p>Efeitos negativos</p>	<p>Dificuldade de acesso</p>		<p>“Dificuldade de acesso ao medicamento pelo custo. Tive 2 outros pacientes que faleceram aguardando a tentativa da droga.” (Profissional de saúde)</p>

		<p>“O acesso a esta medicação só foi possível por via judicial, o que atrasou o tratamento. Por este motivo quimioterapia de alta intensidade necessitou ser administrada a paciente até que o blinatumomabe estivesse disponível, com toxicidade importante, necessidade de transfusão, infecções e internação prolongada.” (Profissional de saúde)</p>
Adminis- tração	Tempo de hospitalização	<p>“O tratamento é administrado em regime hospitalar por 28 dias consecutivos.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Uso contínuo e necessidade de hospitalização na maioria dos casos.” (Profissional de saúde)</p> <p>“O fato de a terapia ser infusional por 28 dias é um fator que traz alguma dificuldade, porém temos conseguido com que muitos pacientes tenham alta e sigam usando o medicamento em caso com bomba de infusão portátil.” (Profissional de saúde)</p>
Eventos adversos		<p>“Alguns efeitos iniciais de síndrome de liberação de citocinas” (Profissional de saúde)</p> <p>“Efeitos colaterais neurológicos potencialmente graves, mas controláveis.” (Profissional de saúde)</p>
Capacitação dos profissionais de saúde		“Acesso a medicação e treinamento da equipe de enfermagem e farmácia. ” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 29/2025, Conitec.

No que se refere a outras tecnologias utilizadas para o tratamento de adultos com LLA recidivada ou refratária, os respondentes mencionaram ter tido experiência, principalmente, com quimioterapia, com algumas menções aos protocolos terapêuticos, como FLAG-IDA, hyper-CVAD, Braal, BFM, GBTLI, GMALL, TALC, RELA, MITO-FLAG, UK ALL R3 e St Jude. Também foram citadas a realização de transplante de medula óssea, infusão de linfócitos do doador e terapia com linfócitos T (Car T Cell). Dentre os medicamentos relatados, destacaram-se os seguintes: fludarabina, daunorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, citarabina, metotrexato, mercaptopurina, sulfametoxaxol/trimeroprima, inotuzumabe ozogamicina, asparaginase e etoposido.

Sobre os efeitos positivos de outras tecnologias, os respondentes apontaram, especialmente, boa resposta terapêutica, remissão da doença, baixo custo da tecnologia e ganho de sobrevida. Em relação aos efeitos negativos,

citaram a ocorrência de eventos adversos, o risco de óbito e a resposta terapêutica, avaliada como de curta de duração ou de baixo alcance em pacientes recidivados, refratários ou com doença residual mínima positiva (Quadro 10).

Quadro 10. Contribuições enviadas à CP nº 29/2025 sobre os efeitos positivos e facilidades e efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias indicadas para a mesma condição de saúde.

Códigos temáticos	Tecnologias	Trechos ilustrativos
Efeitos positivos	Boa resposta terapêutica	inotuzumabe ozogamicina “ Redução da carga tumoral ” (Profissional de saúde)
		quimioterapia “ Boa resposta terapêutica em pacientes de baixo risco” (Profissional de saúde)
	Remissão	“Apesar de ser em menor escala, pois os pacientes apresentam muita complicações associadas e mortalidade associada à quimioterapia, os pacientes podem entrar em remissão . Na nossa experiência institucional apenas 3 pacientes receberam TMO sem receber blinatumomab previamente.” (Profissional de saúde)
		“ Remissão clínica , mas nem sempre molecular com a quimioterapia convencional” (Profissional de saúde)
		“ Redução da carga tumoral / Obtenção de remissão completa , porém às custas de muita toxicidade” (Profissional de saúde)
	Baixo custo	quimioterapia “Funciona para muitos pacientes, principalmente no início, e é mais barata .” (Profissional de saúde)
	Ganho de sobrevida	quimioterapia com daunorrubicina, vincristina, citarabina, fludarabina, metotrexato, mercaptopericina, “Os protocolos de tratamento de primeira linha da LLA-B são baseados em quimioterapia tradicional, podendo garantir sobrevida a longo prazo acima de 50%, a depender do protocolo utilizado . Quando apresentam características de alto risco, esses pacientes são consolidados com transplante alogênico de medula óssea. Contudo, há uma subpopulação de pacientes que apresentam recaídas ou são refratários, especialmente quando persistem com doença residual mínima positiva. Neste cenário, os protocolos de quimioterapia de resgate, como FLAG-IDA, são extremamente tóxicos e menos eficazes do que na primeira linha, uma situação em que o blinatumomab

		corticoide e asparaginase	ofereceria opção terapêutica menos tóxica e mais eficaz." (Profissional de saúde)
Efeitos negativos	Eventos adversos	quimioterapia	"Infecções graves, dependência transfusional, neutropenia severa." (Profissional de saúde)
		Protocolos quimioterápicos : GMALL, GRALL, TALC, RELA, BFM e GBTLI	"Toxicidades: hematológica, complicações infecciosas e cardiológicas." (Profissional de saúde)
	Risco de óbito	quimioterapia	"Infelizmente, paciente com LLA-B recidivada ou refratária conseguir atingir uma remissão é evento raro. A absoluta maioria irá morrer pela doença ou por toxicidade do tratamento." (Profissional de saúde)
			"Nesse cenário onde esta medicação está sendo proposta, não funcionam sequer de maneira minimamente satisfatória, permitindo a recidiva e morte em 100% dos casos." (Profissional de saúde)
Baixa taxa de resposta terapêutica	Curta duração	quimioterapia	"A quimioterapia convencional permite atingir remissão completa hematológica, citogenética e DRM - porém em porcentagens muito baixas e de curta duração, além de impacto negativo nos efeitos adversos" (Profissional de saúde)
		fludarabina	"Baixas taxas de resposta, curta duração de resposta e toxicidade importante (sobretudo infecções e mortalidade relacionada ao tratamento)." (Profissional de saúde)
	Recidivada/ Refrataria/ DRM+	quimioterapia	"Baixa taxas de resposta oncológica em pacientes recidivados/refratários/DRM+." (Profissional de saúde) "Baixíssima resposta em pacientes de alto risco, recaídos e refratários. A quimioterapia tem alta toxicidade e leva a baixas taxas de remissão." (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 29/2025, Conitec.

Em linhas gerais, pode-se afirmar que as contribuições abordaram a superioridade do tratamento com blinatumomabe em relação à quimioterapia em pacientes adultos com a doença recidivada ou refratária, bem como a necessidade de garantia de acesso ao tratamento pelo SUS, considerando a necessidade não atendida e os benefícios clínicos do tratamento, que viabilizam a realização do transplante de medula óssea. É possível mencionar, também, que as contribuições da consulta pública esclareceram dúvidas apresentadas pelo Comitê de Medicamentos na reunião de apreciação inicial. Nesse sentido, algumas respostas relataram dificuldades enfrentadas por pacientes adultos em relação aos eventos adversos no processo quimioterápico; o alcance de resultados clínicos positivos após dois ciclos de blinatumomabe; a presença de eventos adversos manejáveis associados ao medicamento; a dificuldade de acesso ao tratamento; a realização do tratamento em ambiente hospitalar devido à infusão contínua; e a realização segura de transplante de medula óssea após o tratamento com blinatumomabe.

14.4 Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram analisadas 27 contribuições que apresentaram informações pertinentes ao tópico Evidências clínicas, após exclusão das células vazias ou sem informações válidas preenchidas ou preenchidas apenas com respostas como “não”, “sim”, sem considerações” ou duplicada. A maioria dessas contribuições foram realizadas por profissionais de saúde (n = 23, 85,2%), sendo três delas representando organizações como o Instituto Estadual de Hematologia (Hemorio), o Hospital da Criança de Brasília José de Alencar e o Associação De Combate ao Câncer em Goiás. Duas contribuições foram realizadas por Organizações da Sociedade Civil como a Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Ossea (SBTMO) e a Associação Brasileira de Enfermagem em Oncologia e Onco-Hematologia (ABRENFOH). Todas as contribuições foram registradas favoráveis a incorporação do blinatumomabe no SUS para adultos com LLA de células B cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária. Ao todo foram anexados 16 documentos, sendo 6 deles enviados por participantes que não preencheram o formulário de contribuição. Em geral essas contribuições destacaram a melhora na sobrevida global e da sobrevida livre de doença com o uso de blinatumomabe nesses pacientes destacando principalmente o seu benefício para aumentar a chance de sucesso no transplante de medula óssea, assim como a falta de opções efetivas para o atendimento dessa população no SUS. Abaixo transcrevemos algumas contribuições representando esses pontos:

“Já utilizei o medicamento três vezes com excelente resultado, sendo que um dos pacientes estava prestes a ser colocado em cuidados paliativos de terminalidade e após 5 anos do transplante, esta curado. Foi submetido ao TMO appos uso de Blina porque não respondia a nenhuma quimioterapia de indução e respondeu a ação de Blina” (Profissional de saúde)

“Considerando que nossa Instituição é hoje, segundo dados oficiais , um dos principais centros de tratamento em leucemia aguda no Brasil,... pacientes recaídos ou refratários, apresentam como sua única opção de cura , a realização do transplante alogeneico de medula óssea... Visto que as filas para realização de transplante são um problema no SUS, maior parte desses pacientes vem a falecer ou de toxicidade pela quimioterapia instituída... Após avaliação

dos dados científicos, o benefício no uso do blinatumomabe como medicação "ponte" para transplante, é evidente... Incorporação do Blinatumomabe no cenário da LLA recaída/refratária é uma necessidade preemente, que visa garantir que os pacientes do SUS tenham a oportunidade de sobreviver..." (Profissional de Saúde - Instituto Estadual de Hematologia -Hemorio)

"O resgate destes pacientes com Blinatumomabe, permite levá-los pro TMO e a cura em pelo menos 60% deles."(Organização da Sociedade Civil - Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Ossea - SBTMO)

"Sem o blinatumomabe, muitos pacientes com LLA-RR ficam sem alternativas eficazes para tratamento. Sua inclusão no arsenal terapêutico no Sistema Único de Saúde (SUS) representará um avanço significativo para o aumento da qualidade de vida, de sobrevida global e de taxa de remissão completa, possibilitando o seguimento para tratamento curativo (TMO) desses pacientes. Portanto, o Instituto Camaleão reitera a importância da incorporação do blinatumomabe para tratamento de pacientes com doença recidivada ou refratária (RR) pela Conitec" (Instituto Camaleão)

"Dessa forma, a Abrale endossa o parecer favorável da Sociedade Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)... Trata-se de uma medida essencial para garantir o acesso ao tratamento mais eficaz atualmente disponível para um grupo altamente vulnerável, que dispõe de poucas ou nenhuma alternativa terapêutica efetiva no sistema público...Reforçamos ainda nosso apelo para que os processos de incorporação de novas tecnologias venham acompanhados de estratégias eficazes de implementação, a fim de evitar que pacientes permaneçam desassistidos" (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALE)

Foram citados e/ou enviados diversos estudos e diretrizes corroborando os dados de eficácia, além de dados de mundo real mostrando efetividade do blinatumomabe nessa população, como representado por algumas contribuições transcritas abaixo:

"(...) O uso da imunoterapia proporcionou maior taxa de remissão completa, condição indispensável para elegibilidade ao transplante. Com isso, o medicamento amplia a chance de acesso a uma estratégia curativa, atualmente indisponível para grande parte dos pacientes tratados apenas com quimioterapia convencional. Esses dados clínicos foram validados pela Anvisa e estão alinhados às principais diretrizes internacionais, que recomendam Blinatumomabe como tratamento preferencial para pacientes adultos com LLA B-RR."(Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

"Real-world use of blinatumomab in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia in clinical practice: results from the NEUF study. DOI: 10.1038/s41408-022-00766-7, Estudo de vida real confirmou a eficácia previamente publicada nos estudos pivotais" (Profissional de saúde)

Conforme apresentado no **Quadro 11**, não foi adicionado nenhum novo estudo ou resultado ao corpo de evidência clínica já apresentado na reunião de apreciação inicial dessa demanda. Dos estudos enviados nas contribuições, um já

tinha sido incluído no relatório inicial, enquanto os outros não atenderam aos critérios de elegibilidade. Metade dos estudos foi excluída devido ao desenho de estudo ($n = 4$, 50%), dois não inclui a tecnologia em análise, e um não analisou a população específica da demanda.

Quadro 11. Estudos citados nas contribuições da consulta pública e os motivos da sua não inclusão.

Estudo	Motivo da não inclusão
Boissel, N., Chiaretti, S., Papayannidis, C. et al. Real-world use of blinatumomab in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia in clinical practice: results from the NEUF study. <i>Blood Cancer J.</i> 13, 2 (2023). https://doi.org/10.1038/s41408-022-00766-7	Desenho do estudo (observacional)
Jabbour, E.J., Kantarjian, H.M., Goekbuget, N. et al. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. <i>Blood Cancer J.</i> 14, 203 (2024). https://doi.org/10.1038/s41408-024-01179-4	Desenho do estudo (revisão narrativa)
Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2 de março de 2017;376(9):836–47	Já incluído
Liu, H., Xi, R., Mao, D., Zhao, X., & Wu, T. (2023, March 1). Efficacy and Safety of Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systemic Review and Meta-Analysis. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . Elsevier Inc.	População (não restrita a pacientes Ph-)
Pulte ED, Vallejo J, Przepiorka D, Nie L, Farrell AT, Goldberg KB, McKee AE, Pazdur R. FDA Supplemental Approval: Blinatumomab for Treatment of Relapsed and Refractory Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Oncologist.</i> 2018 Nov;23(11):1366–1371.	Desenho do estudo (revisão narrativa)
Sellier-Leclerc AL, Cloarec M, Knebelmann B, Allard L, Boyer O, Cloarec S, et al. Real-life data of 2-year lumasiran use in the DAILY-LUMA cohort. <i>Kidney Int Rep.</i> 2024 Dec 30;10(4):1020–36	Intervenção (não analisou a tecnologia avaliada)
Silveira, A., Guimarães, L., Portugal, R., & Nucci, M. (2022). FLAG (FLUDARABINA, CITARABINA, G-CSF) NO TRATAMENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS: EFICÁCIA E TOXICIDADE. <i>Hematology, Transfusion and Cell Therapy</i> , 44, S150. https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.253	Intervenção (não analisou a tecnologia avaliada)
Stelmach P, Wethmar K, Groth C, Wenge DV, Albring J, Mikesch J-H, Schliemann C, Reicherts C, Berdel WE, Lenz G, Stelljes M, Blinatumomab or inotuzumab ozogamicin as bridge to allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a retrospective single center analysis, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> (2020) Fonte: Elaboração própria (2025).	Desenho do estudo (observacional)

Fonte: Elaboração própria (2025).

14.5 Contribuições para o tópico estudos econômicos

Algumas outras contribuições ($n=15$) foram recebidas no campo “Estudos econômicos”, e entre os principais pontos destacados estão:

- Indicação de artigos científicos, incluindo:
 - Revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do blinatumomabe para tratamento de pacientes com LLA e concluiu que houve aumento da sobrevida e menor taxa de eventos adversos para o grupo blinatumomabe, sugerindo que o medicamento é mais eficaz e seguro quando comparado à quimioterapia convencional para o tratamento da LLA (doi: [10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4482](https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4482));

- Análise de custo-efetividade avaliando o uso de blinatumomabe nos Estados Unidos para população com DRM (resumo de congresso: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2020-3182/102489>);
- Análise de custo-efetividade avaliando o uso de blinatumomabe no Brasil (hospital em Porto Alegre) para população pediátrica diagnosticada com LLA B de alto risco em primeira recaída (resumo de congresso; doi: [10.1016/j.htct.2024.09.1095](https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1095)), que sugeriu que “*o tratamento com Blinatumomabe, apesar de ter custo imediato superior a quimioterapia convencional, proporciona benefícios significativos em termos de anos de vida adicionais e qualidade de vida ajustada*”.
- A redução de eventos finais (como o manejo de complicações/hospitalizações, uso de outros quimioterápicos, infecções e transfusões) pode reduzir o custo final;
- Experiência institucional: “A medicação corresponde a menos de 10% do valor dos gastos com medicamentos quimioterápicos”;
- Número pequeno de pacientes e tratamento finito;
- Custo-efetividade observada em recomendações prévias (LLA B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco).
- Redução de preço para beneficiar um maior número de pacientes;

Em uma contribuição no formato de anexo feito pelo demandante foram apontados vários pontos a respeito da avaliação econômica.

Em sua contribuição o demandante realizou nova proposta de preço em caso de incorporação: R\$ 7.287,19 por frasco (valor anterior R\$ 8.280,90).

Molécula	Preço PF 0%	Incorporação Pediatría (APAC)	Submissão Adulto	Nova Proposta de Preço Adulto
BLINATUMOMABE	11.922,14	8.904,20	8.280,90	7.287,19
Desconto		25%	30%	39%

Figura 26. Nova proposta de preço do medicamento.

Fonte: material de CP do demandante

Além disso, disponibiliza Programa de Suporte ao Paciente, o qual inclui: bomba de infusão para uso domiciliar, kit de apoio ao tratamento, monitoramento periódico, orientação psicóloga online e serviço de enfermagem 24h.

Sobre o número de ciclos considerado no modelo (mediana de 2 ciclos), o demandante justificou que “A estimativa da mediana de 2 ciclos é metodologicamente válida, amplamente aceita em avaliações econômicas internacionais, e é, sobretudo, alinhada com a prática clínica nacional”. Para isso apontou que:

- A mediana de ciclos do ensaio clínico TOWER foi de 2 (ainda que, o médico pudesse seguir o tratamento do paciente em estudo por até 2 ciclos de indução, até 3 ciclos de consolidação e até 4 ciclos de manutenção com blinatumomabe);
- O consenso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) informa ainda que se deve tentar a obtenção de doença residual mensurável negativa antes do TMO através do uso de medicação eficaz e de baixa toxicidade, referindo-se a 1 a 2 ciclos de blinatumomabe;
- A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), por meio de seu Comitê de Leucemias, afirmam que a mediana de ciclos utilizados em pacientes com LLA B-RR é de 1 a 2 ciclos, com poucos pacientes excedendo este número;
- Dados de estudo de vida real sugerem o uso por uma mediana de 2 ciclos (máximo registrado de 5 ciclos).

O demandante atualizou os resultados das avaliações econômicas considerando o novo valor proposto e administração por dois ciclos, além de ter incorporado os parâmetros de utilidade sugeridos pelo Nats na análise técnica. Os seguintes resultados foram obtidos:

Desfechos	Blinatumomabe	QT	Incremental
Custo total	R\$ 326.694	R\$ 37.154	R\$ 283.111
AVAQs	2,89	1,73	1,16
AVs	3,98	2,43	1,55
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 243.617

Figura 27. Novos resultados apresentados pelo demandante (análise de custo-efetividade).

Fonte: material de CP do demandante.

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Projetado	7.038.859	9.306.985	11.611.770	12.782.492	13.916.555	54.656.661
Referência	2.786.122	2.786.122	2.822.782	2.859.441	2.859.441	14.113.910
Incremental	4.252.736	6.520.862	8.788.988	9.923.051	11.057.114	40.542.751

Figura 28. Novos resultados apresentados pelo demandante (análise de impacto orçamentário).

Fonte: material de CP do demandante

Análises complementares Nats

Em relação ao número de ciclos considerados no modelo, o Nats esclarece que em sua análise complementar também considerou uma mediana de 2 ciclos de tratamento, porém com a possibilidade de uma parcela menor dos pacientes continuarem o tratamento para além do segundo ciclo, conforme já anteriormente reportado, e descrito

novamente no Quadro 12. Ou seja, o Nats não aplicou 9 ciclos de tratamento para todos os pacientes do modelo, mas apenas para uma menor quantidade de pacientes, seguindo o racional do estudo TOWER, conforme quadro abaixo

Quadro 12. Quantidade de pacientes por ciclo de tratamento do estudo Tower.

Ciclo de tratamento com blinatumomabe	Nº de início do ciclo (em semanas)	Nº de início do ciclo (em meses)	SLE (%) início	SLE (%) fim
ciclo 1	0	0,0	100%	44%
ciclo 2	6	1,4	44%	42%
ciclo 3	12	2,8	42%	37%
ciclo 4	18	4,1	37%	32%
ciclo 5	24	5,5	32%	26%
ciclo 6	30	6,9	26%	21%
ciclo 7	42	9,6	21%	11%
ciclo 8	54	12,4	11%	10%
ciclo 9	66	15,1	10%	0%

LEGENDA: SLE=sobrevida livre de eventos

Os motivos pelo qual o Nats realizou tal ajuste se deu em virtude de:

- Recomendação posológica da bula do medicamento, a qual também foi inicialmente considerada no ECR pivotal TOWER.
- O ECR TOWER indica em seus resultados que a terapia de consolidação no braço blinatumomabe foi administrada em 32% dos pacientes. Ou seja, aproximadamente um terço dos pacientes tratados com blinatumomabe receberia o tratamento ao menos até o quinto ciclo.
- Posologia apresentada pelo demandante em seu dossiê (capítulo 3.1 Posologia e modo de administração, também reforçada no capítulo 6.2.10 Parâmetros de custo da avaliação econômica).

Considerando os novos preços apresentados pelo demandante, atualizaram-se os resultados das análises adicionais feitas pelo Nats. Os resultados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Resultado atualizado ACE (cenário – base; Nats) – considerando novo preço proposto

Tratamento	Custo total (R\$)	Total AV	Total AVAQ	Custos incrementais (R\$)	AV incremental	AVAQ incremental	RCEI (AVAQ) em R\$
Blinatumomabe	591.695	3,98	2,89	551.658	1,55	1,16	474.759
FLAG-IDA	40.037	2,43	1,73				

Quadro 13. Resultado atualizado AIO (cenário – base; Nats) – considerando novo preço proposto

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total (5 anos)
Cenário atual						
Pacientes em tratamento com QT	76	76	77	78	78	
Custo total (R\$)	3.017.758	3.017.758	3.057.465	3.097.172	3.097.172	15.287.325
Cenário alternativo						
Pacientes em tratamento com QT	61	53	46	43	39	
Pacientes em tratamento com blinatumomabe	15	23	31	35	39	
Custo total (R\$)	11.305.990	15.726.380	20.186.478	22.436.380	24.646.575	94.301.803
Impacto orçamentário						
Custo incremental (R\$)	8.288.232	12.708.622	17.129.013	19.339.208	21.549.403	79.014.477

Quadro 14. Resultado atualizado AIO (cenário – base; Nats) – considerando novo preço proposto e apenas os custos de aquisição dos medicamentos.

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total (5 anos)
Cenário atual						
Pacientes em tratamento com QT	76	76	77	78	78	
Custo total (R\$)	150.448	150.448	152.428	154.408	154.408	762.140
Cenário alternativo						
Pacientes em tratamento com QT	61	53	46	43	39	
Pacientes em tratamento com blinatumomabe	15	23	31	35	39	
Custo total (R\$)	8.161.440	12.433.969	16.708.477	18.846.722	20.982.986	77.133.594
Impacto orçamentário						
Custo incremental (R\$)	8.010.992	12.283.521	16.556.049	18.692.314	20.828.578	76.371.454

14.6 Considerações pós-consulta pública

A consulta pública nº 029/2025 ficou vigente no período entre 15/05/2025 e 03/06/2025. Foram recebidas 120 contribuições, sendo 27 para Evidências clínicas e 15 contribuições para o bloco de Estudos Econômicos.

As contribuições técnico-científicas para o tópico Evidências Clínicas destacaram a melhora na sobrevida global e da sobrevida livre de doença com o uso de blinatumomabe na população recidivada/refratária destacando principalmente os benefícios como terapia ponte para o transplante de medula óssea, assim como a falta de opções terapêuticas efetivas para essa população no SUS.

A maioria das contribuições para o tópico de Estudos Econômicos destacaram que a redução de eventos finais (como o manejo de complicações/hospitalizações, uso de outros quimioterápicos, infecções e transfusões) pode reduzir o custo final e pontuaram a possibilidade de um menor número de ciclos na prática clínica, o que poderia também levar a uma redução de custos. Uma nova proposta comercial foi feita pelo demandante, que levou a uma RCEI de R\$ 243 mil/AVAQ e AIO de R\$ 40 milhões em cinco anos (para 2 ciclos de tratamento). Análises complementares conduzidas pelo

Nats, indicaram uma RCEI atualizada de R\$ 474 mil/AVAQ e a AIO de R\$ 79 milhões em cinco anos (quando considerado que os pacientes podem chegar até 9 ciclos de tratamento).

15. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO FINAL

Na 23^a reunião extraordinária da Conitec, após a apresentação dos dados da consulta pública, o Comitê questionou ao Nats o motivo pelo qual houve divergência nas RCEI reportadas pelo demandante e Nats. O Nats explicou que isso deu em virtude do número de ciclos imputados no modelo: enquanto o demandante considerou uma mediana de dois ciclos, o Nats considerou a possibilidade de uma parcela menor dos pacientes continuarem o tratamento para além do segundo ciclo (conforme posologia bula e ECR). Houve um consenso que dois ciclos seriam suficientes e isso seria estabelecido em protocolo, caso houvesse incorporação da tecnologia. Então os membros do Comitê de Medicamentos debateram que mesmo considerando a nova proposta de preço do demandante e o uso de apenas dois ciclos de blinatumomabe na prática clínica, os ganhos de efetividade permanecem baixos em pacientes recidivados/refratários, resultando em uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) ainda elevada, especialmente mediante um cenário de priorização dos recursos para indicação desse medicamento em um estágio mais precoce com ganhos maiores de efetividade.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL

Aos 30 (trinta) dias do mês de junho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 23^a reunião extraordinária da Conitec, deliberaram por maioria simples manter a recomendação de não incorporação do blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária. Para essa recomendação, considerou-se principalmente os elevados valores da RCEI, associados as incertezas das evidências para a população avaliada.

17. DECISÃO FINAL

<https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-52-de-23-de-julho-de-2025-643893372>

18. REFERÊNCIAS

1. Guo HP, Liu Y, Kang L, Liu C, Qin WW. Efficacy and safety of blinatumomab for the treatment of patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systemic review and meta-analysis. *Hematology*. 31 de dezembro de 2024;29(1).
2. Schaffel R, Simões BP. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. *Rev Bras Hematol Hemoter*. abril de 2008;30.
3. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual - LLA. Tudo sobre a Leucemia Linfoide Aguda. 2020. Disponível em:<<https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2020/11/Manual-de-LLA.pdf>>.
4. Haider MB, Anwer F. Genetics, Philadelphia Chromosome. *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.
5. Schwartz MS, Muffly LS. Predicting relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 9 de novembro de 2024;65(13):1934–40.
6. GLOBOCAN. Leukemia - Estimated mortality (2020) [Internet]. 2022 [cited 2023 Out 20]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>..
7. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA N° 21, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto. 2021. Disponível em:<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20211230_portal-de-portaria-conjunta-no-21-ddt_llia-ph_adulto.pdf>.
8. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS N° 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. 2023. Disponível em:<<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-33-blinatumomabe.pdf>>.
9. Paul S, Jabbour E, Nichols ED, Short NJ, Kantarjian H. Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in a real-world setting: clinical vignettes. *Leuk Lymphoma*. 29 de novembro de 2024;1–11.
10. Hamerschlak N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. *J Pediatr (Rio J)*. agosto de 2008;84(4):S52–7.

11. Blincyto®(blinatumomab). [BULA] Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Disponível em <file:///C:/Users/gabri/Downloads/bula_1733965173429.pdf>. Acesso em 12/11/2024.
12. Kantarjian H, Stein A, Gökgüre N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2 de março de 2017;376(9):836–47.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação N° 584 - Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/Intolerantes ao mesilato de imatinibe. 2020. Disponível em:<https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2020/20201231_relatório_584_dasatinibe_llia_ph_positivo.pdf>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação N° 584 - Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/Intolerantes ao mesilato de imatinibe. 2020. Disponível em:<https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2020/20201231_relatório_584_dasatinibe_llia_ph_positivo.pdf>.
15. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 21, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto. 2021. Disponível em:<https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/ddt/20211230_portal-de-portaria-conjunta-no-21-ddt_llia-ph_adulto.pdf>..
16. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA 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. 2023. Disponível em:<<https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-33-blinatumomabe.pdf>>.
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. .
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;n71.
19. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood*. 28 de junho de 2018;131(26):2906–14.

20. Dombret H, Topp MS, Schuh AC, Wei AH, Durrant S, Bacon CL, et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 29 de julho de 2019;60(9):2214–22.
21. Jabbour E, Patel K, Jain N, Duose D, Luthra R, Short NJ, et al. Impact of *Philadelphia* chromosome-like alterations on efficacy and safety of blinatumomab in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A post hoc analysis from the phase 3 *TOWER* study. *Am J Hematol*. 7 de outubro de 2021;96(10).
22. Jabbour EJ, Gökbüget N, Kantarjian HM, Thomas X, Larson RA, Yoon S, et al. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. *Cancer*. 21 de dezembro de 2019;125(23):4181–92.
23. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2 de março de 2017;376(9):836–47.
24. Kantarjian HM, Zugmaier G, Brüggemann M, Wood BL, Horst HA, Zeng Y, et al. Impact of Blinatumomab Treatment on Bone Marrow Function in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 9 de novembro de 2021;13(22):5607.
25. Rambaldi A, Huguet F, Zak P, Cannell P, Tran Q, Franklin J, et al. Blinatumomab consolidation and maintenance therapy in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 14 de abril de 2020;4(7):1518–25.
26. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 10 de julho de 2018;2(13):1522–31.
27. R CORE TEAM. R: a language and environment for statistical computing. Versão 4.2.3. Viena: R Foundation for Statistical Computing, 2023. Disponível em: <https://www.r-project.org/>. Acesso em: 25 nov. 2024. .
28. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;14898.
29. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;328(7454):1490.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF.

31. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 10 de dezembro de 2021;19(1):162.
32. Janssen MF, Pickard AS, Shaw JW. General population normative data for the EQ-5D-3L in the five largest European economies. *The European Journal of Health Economics*. 12 de dezembro de 2021;22(9):1467–75.
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2024 — July 19, 2024.
34. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 1º de fevereiro de 2007;109(3):944–50.
35. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
36. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
38. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
39. Medicines | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
40. Research C for BE and. AUCATZYL. FDA [Internet]. 12 de junho de 2024 [citado 11 de dezembro de 2024]; Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/aucatzyl>.
41. EM. A. EU/3/22/2605 - designação de medicamento órfão para tratamento de leucemia linfoblástica aguda | Agência Europeia de Medicamentos (EMA) [Internet]. 2022 [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-desig>.
42. Roddie C, Sandhu KS, Tholouli E, Logan AC, Shaughnessy P, Barba P et al. Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 12 de dezembro de 2024 [citado 24 de março de 2025]; Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2406526>.

43. Home | AUCATZYL® (obecabtagene autolucel) HCP Website [Internet]. [citado 24 de março de 2025]. Home | AUCATZYL® (obecabtagene autolucel) HCP Site. Disponível em: <https://www.aucatzylhcp.com/>.
44. Dasa E. Dasa. 2023 [citado 24 de março de 2025]. CAR-T Cell: o que é e como a terapia celular é feita. Disponível em: <https://dasa.com.br/blog/saude/car-t-cell/>.
45. Project. information | Obecabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia [ID6347] | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2025 [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid>.
46. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos: tisagenlecleucel. [Internet]. [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/2899642?numeroRegistro=1006>.
47. Research C for BE and. FDA-Approved vaccines, Blood & Biologics: KYMRIAH. FDA [Internet]. 9 de março de 2024 [citado 24 de março de 2025]; Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah>.
48. Agency EM. European Medicines Agency (EMA) | Kymriah [Internet]. 2018 [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>.
49. Novartis. Pharmaceuticals. A Phase IIb Study of the Safety and Efficacy of Tisagenlecleucel Out of Specification for Commercial Release in Patients Who Are Consistent With the Label Indication [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 jan [citado 24 de março de 2025].
50. Recommendations | Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 25 years and under | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2024 [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance>.
51. Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-cell Lymphoma: Recommendations | CDA-AMC [Internet]. [citado 25 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/tisagenlecleucel-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large->.
52. In Brief - Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma | CDA-AMC [Internet]. [citado 25 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/brief-tisagenlecleucel-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large->.
53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. 2017. Disponível em:<<https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/resources/blinatumomab-for-previously-treated-philadelphiachromosomenegative-acute-lymphoblastic-leukaemia-pdf-82604838372037>>.

54. Scottish Medicine Consortium (SMC). blinatumomab (Blincyto). 2016. Disponível em:<<https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/blinatumomab-blincyto-full-smc2234/>>,.
55. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Relatório de Avaliação de Financiamento Público: Blincyto. 2018. Disponível em:<<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/documentos.xhtml>>.
56. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). pCODR Expert Review Committee final recommendation. Blinatumomab. 2015. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blincyto_all_resub_fn_rec.pdf>.
57. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Blinatumomabe. Disponível em:<<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11115B-11116C-11117D-11118E-11119F-11120G-11850Q-11867N>>.

APÊNDICES

Apêndice 1. Patentes do medicamento blinatumomabe: Blincyto®

1. Estratégia de busca

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

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

2. Patentes

Para o medicamento blinatumomabe, foram encontrados 4(quatro) documentos patentários na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1. Documento de patente do medicamento blinatumomabe depositados no INPI.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 24 de nov. de 2024.

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

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

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

Apêndice 2. Estratégias de busca elaborada pelo Nats em 23 de outubro de 2024

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	("Precursor B-Cell lymphoblastic Leukemia-Lymphoma "[MeSH Terms] OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Title/Abstract] OR ("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Title/Abstract] OR "precursor b cell lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "precursor b cell lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "pre b cell leukemia"[Title/Abstract] OR "pre b cell leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia pre b cell"[Title/Abstract] OR "leukemia pre b cell"[Title/Abstract] OR "Pre-B-Cell Leukemias"[Title/Abstract] OR "precursor b cell lymphoblastic lymphoma"[Title/Abstract] OR "precursor b cell lymphoblastic lymphoma"[Title/Abstract] OR ("pre b all"[Title/Abstract] OR "pre b all"[Title/Abstract])) AND ("blinatumomab"[Supplementary Concept] OR "blinatumomab"[All Fields] OR ("Blincyto"[All Fields] OR "MT-103 antibody"[All Fields] OR "antibody MT-103"[All Fields] OR "MEDI-538"[All Fields])) AND (((("systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic literature review"[Title/Abstract] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[All Fields] OR ("systematic"[Text Word] OR "systematically"[Text Word])) AND "review"[Title/Abstract] OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysisas"[Title/Abstract] OR "meta analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysesstype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysisa"[Title/Abstract] OR "meta analysisic"[Title/Abstract] OR "meta analysing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analysesises"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysismoderate"[Title/Abstract] OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract] OR "meta analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzeds"[Title/Abstract] OR "meta analyst"[Title/Abstract] OR "meta analystsicians"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysys"[Title/Abstract] OR ("meta analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyzes"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract] OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract] OR ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR "metaanalytically"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR ("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("random*"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type]))	215
EMBASE	('b cell acute lymphoblastic leukemia')/exp OR 'b all (leukemia)' OR 'b cell acute leukemia' OR 'b cell acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-all (leukemia)' OR 'b-acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-cell acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-cell acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-cell precursor lymphoblastic leukaemia' OR 'b-cell precursor lymphoblastic leukemia' OR 'b-lineage acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-lineage acute lymphoblastic leukemia' OR 'b-precursor acute lymphoblastic leukaemia' OR 'b-precursor acute lymphoblastic leukemia' OR 'bcp-all (leukemia)' OR 'acute b-cell leukaemia' OR 'acute b-cell leukemia' OR 'acute b-cell lymphoblastic leukaemia' OR 'acute b-cell lymphoblastic leukemia' OR 'acute b-lymphocytic leukemia' OR 'leukaemia, b-cell, acute' OR 'leukaemia, pre-b-cell' OR 'leukemia, b-cell, acute' OR 'leukemia, pre-b-cell' OR 'pre b-all' OR 'pre-b acute lymphoblastic leukaemia' OR 'pre-b acute lymphoblastic leukemia' OR 'pre-b cell all' OR 'pre-b cell acute lymphoblastic leukaemia' OR 'pre-b cell acute lymphoblastic leukemia' OR 'pre-b-cell leukaemia' OR 'pre-b-cell leukemia' OR 'precursor b-cell acute lymphoblastic leukaemia' OR 'precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia' OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma' OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukemia' OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma' OR 'precursor b-cell lymphoblastic lymphoma' OR 'precursor cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma' OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma' OR 'precursor-b acute lymphoblastic leukaemia' OR 'precursor-b acute lymphoblastic leukemia') AND ('blinatumomab')/exp OR 'amg103' OR 'amg103' OR 'blinatumomab' OR 'blinycyto' OR 'medi 538' OR 'medi538' OR 'mt 103' OR 'mt 103')	63

	'mt103') AND ('randomized controlled trial')/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review')/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis')/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
The Cochrane Library	#1: [Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma #2: blinatumomab OR blincyto OR MEDI 538 OR MT-103 antibody OR antibody MT-103 #3: #1 AND #2	32
LILACS	(("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras B") OR ("Leucémie-lymphome lymphoblastique à précurseurs B") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras de Linfócitos B") OR ("Leucemia de Células Pré-B") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células B Precursoras") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras Tipo B") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Precursores de Células B") OR ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Precursores de Linfócitos B")) AND ((blinatumomab) OR (blincyto) OR ("MEDI 538") OR ("MT-103 antibody") OR ("antibody MT-103")) AND db:(("LILACS")) AND (instance:"regional")	4

Fonte: Elaboração própria (2024)

Apêndice 3. Lista dos estudos excluídos pelo Nats

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Dombret <i>et al.</i> , 2017	Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Dados duplicados de estudo
Kantarjian <i>et al.</i> , 2021	Impact of blinatumomab treatment on bone marrow function in patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Desfecho
Liu <i>et al.</i> , 2023	Efficacy and Safety of Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systemic Review and Meta-Analysis.	Desenho do estudo
Stein <i>et al.</i> , 2018	Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia.	Dados duplicados
Topp <i>et al.</i> , 2017	Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with standard of care chemotherapy in adults with relapsed/refractory b-precursor acute lymphoblastic leukemia from a randomized phase 3 study.	Tipo de publicação
Topp <i>et al.</i> , 2016	Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory philadelphia negative b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER).	Tipo de publicação
Topp <i>et al.</i> , 2016	Health-related quality of life (HRQoL) of blinatumomab versus standard of care (SOC) chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia negative B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER).	Tipo de publicação

Fonte: Elaboração própria (2024)



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**