

# PROTOCOLO

HC-UFTM/EBSERH

## Uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco

Versão: 1 | 2025

**SUPERINTENDENTE**

LUCIANA DE ALMEIDA SILVA TEIXEIRA

**GERENTE DE ATENÇÃO À SAÚDE**

LUIZ ANTÔNIO PERTILI RODRIGUES DE RESENDE

**CHEFE DA DIVISÃO DE GESTÃO DO CUIDADO**

FERNANDO DE FREITAS NEVES

**CHEFE DO SETOR DE CUIDADOS ESPECIALIZADOS**

IVONE APARECIDA VIEIRA DA SILVA

**CHEFE DA UNIDADE DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E ONCOLOGIA**

LEONARDO RODRIGUES DE OLIVEIRA

**ELABORAÇÃO**

Pollyana Cristina Bernardes Valize, Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia

Laura Silva Cardoso, Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia

Rachel Samhan Martins, Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia

**ANÁLISE**

Leonardo Rodrigues de Oliveira, Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia

**VALIDAÇÃO TÉCNICA**

Ivone Aparecida Vieira da Silva, Setor de Cuidados Especializados

Fernando de Freitas Neves, Divisão de Gestão do Cuidado

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente

**REGISTRO, VALIDAÇÃO DE FORMA E REVISÃO**

Ana Paula Corrêa Gomes, Comissão de Gestão da Qualidade Documental

**APROVAÇÃO**

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, Gerência de Atenção à Saúde

Data da emissão: 20/3/2025

Vigência: dois anos

Código do documento: PRT.UHHO.003

ISBN:

*Cópia eletrônica não controlada. Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. O uso deste documento em meio físico pode disseminar informação e/ou procedimento desatualizados © 2025, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados [www.ebserh.gov.br](http://www.ebserh.gov.br)*



## 1. OBJETIVO

Estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), tipo B derivada, com cromossomo Filadélfia negativo, em primeira recidiva de alto risco, em crianças e adolescentes.

## 2. PÚBLICO-ALVO

Profissionais de saúde médicos e não-médicos que atuam diretamente nos cuidados dos pacientes pediátricos atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM).

## 3. ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Enfermaria de Pediatria e Enfermaria de Onco-Hematologia do HC-UFTM.

## 4. INTRODUÇÃO

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

O tipo mais comum de LLA é a B derivada (LLA-B), caracterizada pela proliferação clonal anômala de células precursoras linfoides B e pela predominância em pacientes pediátricos. O Quadro 1 apresenta a classificação da LLA-B.

### Quadro 1 - Classificação de Leucemia Linfoblástica Aguda B

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

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

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

- ✓ Possuir até 18 anos de idade (19 anos incompletos);
- ✓ Ter diagnóstico inicial e de primeira recidiva por imunofenotipagem com confirmação da presença da linhagem linfoide e exclusão da linhagem mieloide. A origem da linhagem linfoide deve ser diferenciada entre as linhagens B (B derivada, marcadores CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5);
- ✓ Apresentar-se em primeira recidiva do tratamento para LLA-B, após tratamento de primeira linha com quimioterapia;
- ✓ Possuir estratificação de risco classificada como medular de alto risco, segundo o grupo de estudo Berlin-Frankfurt-Münster - IBFM SG e do *International Study for the Treatment of Childhood Relapsed ALL – IntReALL*;
- ✓ Ter realizado quimioterapia de indução, seguida por dois ciclos de consolidação;
- ✓ Pacientes cromossomo Filadélfia negativo.

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

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

## 6. CASOS ESPECIAIS

**São considerados casos especiais pacientes nas seguintes situações:**

- ✓ Gravidez: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do blinatumomabe em mulheres grávidas. Necessário avaliar o comprometimento de adolescentes em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia antineoplásica.
- ✓ Amamentação: ainda não se sabe se o blinatumomabe pode ser excretado pelo leite materno durante a lactação. Lactantes em uso de blinatumomabe devem suspender a amamentação durante tratamento e por pelo menos 48 horas após o uso do medicamento.
- ✓ Imunização: não foi estudada a segurança da imunização com vacinas contendo vírus vivos durante ou após o uso do blinatumomabe. Não é recomendada a imunização com esse tipo de vacina pelo menos duas semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e até o retorno dos linfócitos B aos valores normais após o último ciclo do blinatumomabe.
- ✓ Histórico ou doença do sistema nervoso central (SNC): há experiência limitada em pacientes com LLA ativa no SNC ou histórico de eventos neurológicos.

## 7. RESPONSABILIDADES

Conhecimento e aplicação do protocolo para diagnóstico e tratamento da LLA-B derivada, com cromossomo Filadélfia negativo, em primeira recidiva de alto risco, em crianças e adolescentes.

## 8. DIAGNÓSTICO

### A avaliação diagnóstica para pacientes em 1ª recidiva compreende:

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

O prognóstico para pacientes que sofreram recidiva depende do tempo entre o diagnóstico e a recidiva, do local da recidiva e de características citogenéticas e fenotípicas. Conforme essas características, as recidivas são classificadas em risco padrão (RP) ou alto risco (AR). O Quadro 2 apresenta os critérios considerados na classificação de risco da recidiva. O Quadro 3 apresenta a classificação de risco da recidiva contemplando tempo, local e imunofenótipo.

**Quadro 2 - Definição do tempo até recidiva conforme IntReALL (*International study for the treatment of childhood relapsed ALL*)**

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

Fonte: Adaptado de Amgen, 2022.

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

Parâmetros	Local de recidiva		Tempo até recidiva		
	Medula óssea	Extramedular	Muito precoce	Precoce	Tardio
MOI	✓ ≥ 25% blastos	-	AR	AR	RP
EMI	-	✓	AR	RP	RP
EMI e MOI combinados	✓ ≥ 5% < 25% de blastos	✓	AR	RP	RP

Legenda: MOI – Medula óssea isolada; EMI – Extramedular isolada; AR – alto risco; RP – risco padrão  
Fonte: Adaptado de Amgen, 2022.

## 9. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

### 9.1 Quimioterapia

O tratamento de LLA-B é definido pelo protocolo terapêutico adotado no hospital (atualmente está sendo utilizado o Protocolo RE-LLA-2005).

Os regimes e as estratégias de resgate para pacientes com primeira recidiva de alto risco envolvem esquemas quimioterápicos que antecedem o tratamento com blinatumomabe. Para esses pacientes, deve ser administrada quimioterapia de indução e dois ciclos de consolidação.

O blinatumomabe é utilizado no 3º ciclo de consolidação. A avaliação da doença residual mínima (DRM) é necessária para acompanhar a resposta ao tratamento de cada ciclo e para seguir com as etapas seguintes.

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

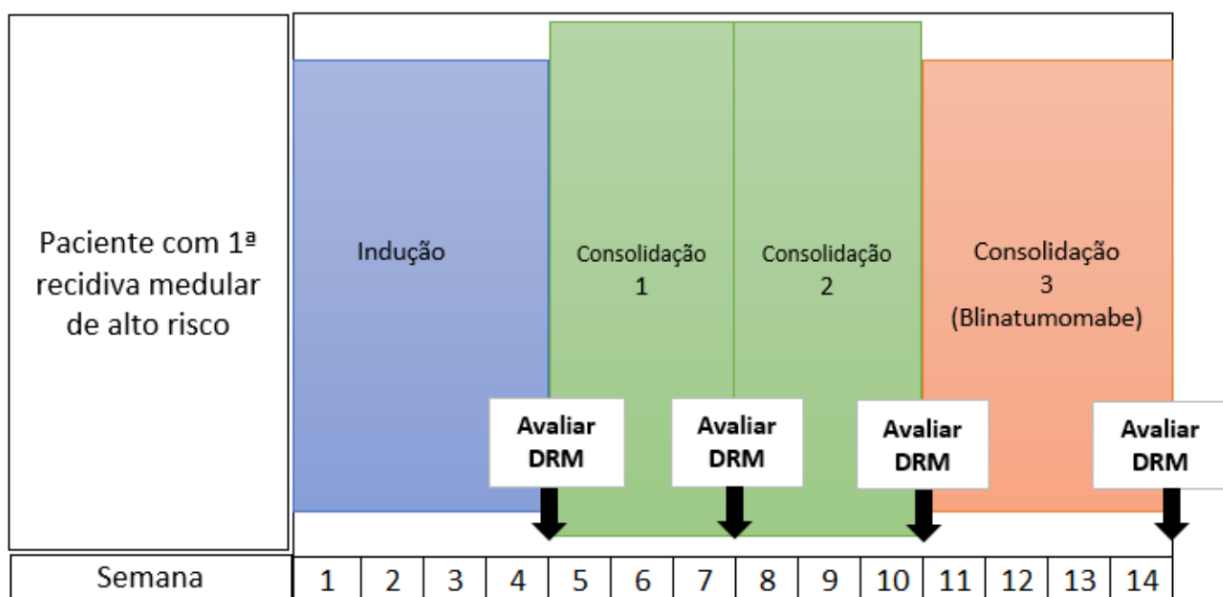


Figura 1 - Esquema de tratamento para LLA-B derivada, 1ª recidiva medular de alto risco. Fonte: Adaptado de Locatelli *et al.* (2021). Legenda: DRM: Doença residual mínima.

### 9.2 Tratamento com blinatumomabe

O blinatumomabe é uma molécula ativadora de células T com dois sítios específicos (BiTE®) que promove a ligação simultânea ao CD3 expresso na superfície das células T e ao CD19 expresso na superfície das células B, atuando como mediador para a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral (CD19+), liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação, quanto as que estão em repouso.

**a. Fármaco**

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

**b. Esquema de administração**

✓ O blinatumomabe deve ser utilizado como terceiro ciclo de consolidação, posterior a um ciclo de indução e dois ciclos de consolidação com quimioterapia. Podem ser realizados, ainda, mais dois ciclos de consolidação com blinatumomabe, a depender da resposta clínica, hematológica e molecular do paciente.

✓ A dose a ser administrada varia e deve ser calculada de acordo com as características de cada paciente, conforme Quadro 4.

✓ Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg devem receber uma dose fixa e pacientes com peso menor que 45 kg devem receber dose calculada segundo sua área de superfície corporal (ASC) até o limite definido.

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

CICLO	DIA	PACIENTE COM PESO MENOR QUE 45 Kg	PACIENTE COM PESO MAIOR OU IGUAL A 45 Kg
3º Ciclo de consolidação	01 – 07	5 mcg/m <sup>2</sup> /dia (não exceder 28 mcg/dia)	9 mcg/dia
	08 - 28	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia (não exceder 28 mcg/dia)	28 mcg/dia
	29 – 42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	
CICLO	DIA	PACIENTE COM PESO MENOR QUE 45 Kg	PACIENTE COM PESO MAIOR OU IGUAL A 45 Kg
4º Ciclo de consolidação	01 – 28	15 mcg/m <sup>2</sup> /dia (não exceder 28 mcg/dia)	28 mcg/dia
	29 – 42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	

Fonte: Locatelli *et al.* (2020).

✓ O medicamento deve ser administrado sob infusão intravenosa contínua, à taxa de fluxo constante e em bomba de infusão. A bomba de infusão deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e possuir alarme.

✓ O blinatumomabe deve ser administrado por cateter com lúmen exclusivo.

✓ A administração pode ser realizada, preferencialmente, em ambiente hospitalar – pelo menos nos primeiros dias de tratamento.

✓ As bolsas de infusão devem ser infundidas durante tempos de infusão definidos no Quadro 5. Ao final da infusão, qualquer solução de blinatumomabe não utilizada no equipo ou bolsa de infusão deve ser descartada.

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

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

Fonte: Bincyto, 2022.

✓ O registro do medicamento recomenda a hospitalização do paciente no mínimo nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo com blinatumomabe (3º ciclo de consolidação). Além disso, recomenda que o paciente seja acompanhado por um profissional de saúde durante todo o período de administração do medicamento.

✓ A necessidade de manutenção da internação deve ser avaliada pela equipe profissional responsável pelo paciente.

✓ Preconiza-se a utilização de dexametasona na dose de 10 mg/m<sup>2</sup> (não excedendo 20 mg), via oral ou intravenosa, 6 a 12 horas antes do início de blinatumomabe (dia 1), seguido de 5 mg/m<sup>2</sup> de dexametasona, via oral ou intravenosa, em até 30 minutos do início de blinatumomabe (dia 1).

✓ A quimioterapia intratecal profilática é preconizada antes e durante a terapia com blinatumomabe, a fim de prevenir a recidiva de LLA no sistema nervoso central.

#### c. Preparo do medicamento

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

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

#### Instruções para reconstituição:

1) Adicionar 3 mL de água estéril para injetáveis sem conservantes ao longo das paredes do frasco. Não adicionar diretamente sobre o pó liofilizado.

2) Girar suavemente o conteúdo do frasco. Não agitar. Evitar formação de espuma em excesso.

3) A solução deve estar totalmente reconstituída, límpida a discretamente opalescente e de incolor a discretamente amarela. A solução não deve ser utilizada caso se apresente turva ou com precipitado.

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

### Preparo da bolsa de infusão:

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

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

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

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

Legenda: a. Um frasco de blinatumomabe é necessário para a preparação de todas essas doses. b. Dois frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 48 horas a uma taxa de 5 mL/hora. c. Três frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora. d. Quatro frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora. Fonte: Adaptado de Blincyto, 2022.

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

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

15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	48 horas	5 ml/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL <sup>b</sup>
			1,4 – 1,49	3,9 mL <sup>b</sup>
			1,3 – 1,39	3,7 mL <sup>b</sup>
			1,2 – 1,29	3,4 mL <sup>b</sup>
			1,1 – 1,19	3,1 mL <sup>b</sup>
			1,0 – 1,09	2,8 mL <sup>a</sup>
			0,9 – 0,99	2,6 mL <sup>a</sup>
			0,8 – 0,89	2,3 mL <sup>a</sup>
			0,7 – 0,79	2,0 mL <sup>a</sup>
			0,6 – 0,69	1,7 mL <sup>a</sup>
			0,5 – 0,59	1,4 mL <sup>a</sup>
			0,4 – 0,49	1,2 mL <sup>a</sup>
15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	72 horas	3,3 ml/hora	1,5 – 1,59	6,3 mL <sup>c</sup>
			1,4 – 1,49	5,9 mL <sup>c</sup>
			1,3 – 1,39	5,5 mL <sup>d</sup>
			1,2 – 1,29	5,1 mL <sup>d</sup>
			1,1 – 1,19	4,7 mL <sup>d</sup>
			1,0 – 1,09	4,2 mL <sup>d</sup>
			0,9 – 0,99	3,8 mL <sup>d</sup>
			0,8 – 0,89	3,4 mL <sup>d</sup>
			0,7 – 0,79	3,0 mL <sup>d</sup>
			0,6 – 0,69	2,6 mL <sup>a</sup>
			0,5 – 0,59	2,2 mL <sup>a</sup>
			0,4 – 0,49	1,8 mL <sup>a</sup>
15 mcg/m <sup>2</sup> /dia	96 horas	2,5 ml/hora	1,5 – 1,59	8,4 mL <sup>e</sup>
			1,4 – 1,49	7,9 mL <sup>e</sup>
			1,3 – 1,39	7,3 mL <sup>e</sup>
			1,2 – 1,29	6,8 mL <sup>e</sup>
			1,1 – 1,19	6,2 mL <sup>e</sup>
			1,0 – 1,09	5,7 mL <sup>e</sup>
			0,9 – 0,99	5,1 mL <sup>f</sup>
			0,8 – 0,89	4,6 mL <sup>f</sup>
			0,7 – 0,79	4,0 mL <sup>f</sup>
			0,6 – 0,69	3,4 mL <sup>f</sup>
			0,5 – 0,59	2,9 mL <sup>f</sup>
			0,4 – 0,49	2,3 mL <sup>a</sup>

ASC: área da superfície corporal. Legenda: a. Um frasco de blinatumomabe é necessário para a preparação de todas essas doses. b. Dois frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup> /dia infundida durante 48 horas a uma taxa de 5 mL/hora para pacientes de ASC superior a 1,09 m<sup>2</sup>. c. Três frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup> /dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora para pacientes com ASC superior a 1,39 m<sup>2</sup>. d. Dois frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup> /dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora para pacientes com ASC de 0,70 m<sup>2</sup> a 1,39 m<sup>2</sup>. e. Três frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup> /dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora para pacientes com ASC superior a 0,99 m<sup>2</sup>. f. Dois frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m<sup>2</sup> /dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora para pacientes com ASC de 0,50 m<sup>2</sup> a 0,99 m<sup>2</sup>. Fonte: Adaptado de Blincyto, 2022.

**d. Armazenamento e estabilidade**

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

**Quadro 8 - Condições de armazenamento e estabilidade**

Solução	Temperatura	Estabilidade <sup>1</sup>
Conteúdo de frasco lacrado	Entre 2°C e 8°C	60 meses
Conteúdo do frasco reconstituído	Entre 2°C e 8°C	24 horas
	30 °C	4 horas
Conteúdo da bolsa IV (considerar o tempo de infusão)	Entre 2°C e 8°C	10 dias
	30 °C	96 horas

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

Legenda: 1 Após data de fabricação. Fonte: Blincyto, 2022.

**e. Eventos adversos**

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

**Tabela 1 - Ocorrência dos eventos adversos graves**

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

**Tabela 2 - Ocorrência dos eventos adversos frequentes**

Eventos adversos frequentes	Frequência de ocorrência
Pirexia	69,2%
Reações relacionadas à infusão	43,4%
Infecções – agente patogênico não especificado	42,1%
Dor de cabeça	32,9%
Anemia	22,8%
Trombocitopenia	20,9%
Neutropenia febril	20,2%
Edema	20,0%
Neutropenia	19,7%
Erupção cutânea	16,7%
Aumento de enzimas hepáticas	16,1%
Infecções bacterianas	15,4%
Tremor	15,2%
Tosse	15,1%
Leucopenia	13,4%
Dor nas costas	13,3%
Calafrios	13,0%
Hipotensão	12,8%

Infecções virais	12,7%
Diminuição de imunoglobulinas	12,5%
Síndrome de liberação de citocinas	11,6%
Taquicardia	11,3%
Insônia	10,7%
Infecções fúngicas	10,6%
Dor nas extremidades	10,2%

**f. Critérios de interrupção**

- ✓ O paciente deve ser avaliado pela equipe médica assistente e conforme o protocolo utilizado no hospital, para verificar a necessidade de interromper o tratamento. Os principais motivos de interrupção temporária ou suspensão do tratamento envolvem eventos adversos neurológicos. A síndrome de liberação de citocinas, quando identificada, pode requerer a interrupção temporária ou suspensão do tratamento. Ele se aplica à ocorrência de reações à infusão, síndrome de lise tumoral e pancreatite.
- ✓ O Apêndice 2 apresenta as diretrizes para o monitoramento e tratamento destes eventos adversos.

**g. Benefícios esperados**

**O tratamento medicamentoso busca os seguintes benefícios:**

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

**h. Monitoramento da doença residual mínima (DRM)**

- ✓ O principal objetivo clínico do monitoramento da DRM é determinar a resposta ao tratamento e o risco de recidiva da doença. Sua mensuração pode ser realizada por meio da citometria de fluxo (imunofenotipagem) e de reação em cadeia da polimerase (PCR).
- ✓ A detecção da DRM é determinante para se prever o desempenho dos tratamentos já empregados e para a definição de estratégias terapêuticas adicionais. A obtenção de um status de DRM negativa por citometria de fluxo multiparâmetro pode estar associada a uma melhora significativa da sobrevida. Além disso, foi demonstrado que a DRM é um preditor de recidiva da doença.

**i. Avaliação da remissão**

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

**j. Detecção de falha terapêutica**

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

**k. Critérios de resposta**

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

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

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

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

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

**11. MONITORAMENTO**

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

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

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

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

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

## 12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER (apêndice 1).

## 13. REFERÊNCIAS

1- MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 33, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023. Aprova o Protocolo de Uso do Blinatumumabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco. O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-33-blinatumumabe.pdf>.

## 14. HISTÓRICO DE REVISÃO

Versão	Data	Descrição da atualização
1	20/3/2025	Elaboração da 1ª versão do Protocolo (PRT)

## 15. RESPONSÁVEIS PELO DOCUMENTO

**Elaboração – data: 2/1/2025**

Pollyana Cristina Bernardes Valize, Laura Silva Cardoso e Rachel Samhan Martins, médicas da Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia (UHHO)

**Análise – data: 2/1/2025**

Leonardo Rodrigues de Oliveira, chefe da UHHO

**Validação técnica – data: 22/1/2025 a 24/2/2025**

Ivone Aparecida Vieira da Silva, chefe do Setor de Cuidados Especializados

Fernando de Freitas Neves, chefe da Divisão de Gestão do Cuidado

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, chefe da Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente

**Aprovação – data: 3/2/2025**

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, gerente de atenção à saúde

**Registro, validação de forma e revisão – data: 20/3/2025**

Ana Paula Corrêa Gomes, coordenadora da Comissão de Gestão da Qualidade Documental

## APÊNDICE 1 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE BLINATUMOMABE

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

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

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

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

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

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

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

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) Blinatumomabe



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

## APÊNDICE 2 - OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS E CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO COM BLINATUMOMABE

Evento	Grau ou sua caracterização (quando disponível)	Conduta	
		Pacientes com menos de 45 kg	Pacientes com 45 kg ou mais
Síndrome de Liberação de Citocina (SLC)	Grau 3 - Febre, com hipotensão com necessidade de vasopressores (com ou sem vasopressina) ou hipóxia que requer cânula nasal de alto fluxo, máscara facial, máscara sem respirador ou oxigenoterapia com máscara de Venturi.	Interromper o uso do medicamento até resolução. Reiniciar blinatumomabe 5 mcg/m <sup>2</sup> /dia. Aumentar para 15 mcg/m <sup>2</sup> /dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.	Interromper o uso do medicamento até resolução. Reiniciar blinatumomabe 9 mcg/dia. Aumentar para 28 mcg/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.
	Grau 4 - Febre, com hipotensão requerendo múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina) ou hipóxia requerendo ventilação com pressão positiva utilizando CPAP, BiPAP, intubação ou ventilação mecânica.	Interromper o uso de blinatumomabe permanentemente.	
Eventos neurológicos	Convulsão	Interromper o uso de blinatumomabe permanentemente caso ocorra mais de uma convulsão.	
	Grau 3 - Eventos graves e significantes, mas que não representam risco à vida. É indicada hospitalização ou prolongamento desta, é incapacitante e provoca limitação do autocuidado nas atividades cotidianas.	Interromper o uso de blinatumomabe até que o evento neurológico seja, no máximo, grau 1 (leve) por pelo menos 3 dias. Reiniciar o uso do medicamento a 5 mcg/m <sup>2</sup> /dia. Aumentar para 15 mcg/m <sup>2</sup> /dias após 7 dias caso a toxicidade não recorra. Considerar uso de anticonvulsivante apropriado. Se a toxicidade ocorreu com o uso de 5 mcg/m <sup>2</sup> /dia ou se	Interromper o uso de blinatumomabe até que o evento neurológico seja, no máximo, grau 1 (leve) por pelo menos 3 dias. Reiniciar o uso do medicamento a 28 mcg/dia após 7 dias, caso a toxicidade não recorra. Para o reinício, use 24 mg de dexametasona com redução gradual em 4 dias. Como profilaxia secundária, considerar o uso de anticonvulsivante apropriado. Se a toxicidade ocorreu com o uso de 9 mcg/dia ou se resolver após

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

Legenda: BiPAP - pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis; CPAP - pressão positiva contínua nas vias aéreas. Nota: evento neurológico Grau 1: leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção. Fonte: SOBRAFO (2011)1 ; Lee et al. (2019)2 .

#### Referências do Apêndice 2:

- 1 - Sociedade Brasileira de Farmacêuticos Oncologistas - SOBRAFO. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia [Internet]. 2011 [citado 7 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://sobrafo.org.br/wpcontent/uploads/2022/01/Guia-para-Notificacao-de-Reacoes-Adversas-em-Oncologia.pdf>
- 2 - Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 1o de abril de 2019 [citado 7 de novembro de 2022];25(4):625–38. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879118316914>.