
BLINCYTO[®] (BLINATUMOMABE)
PARA LLA B DERIVADA
PEDIÁTRICA EM PRIMEIRA
RECIDIVA MEDULAR DE ALTO
RISCO

Sumário

| | |
|--|----|
| Sumário Executivo | 5 |
| Siglas | 8 |
| 1. Introdução | 11 |
| 1.1 Informações sobre a doença e a epidemiologia | 11 |
| 1.1.1 Contexto | 11 |
| 1.1.2 Diagnóstico | 11 |
| 1.1.3 Estratificação de risco na primeira recidiva | 12 |
| 1.1.4 Epidemiologia | 16 |
| 1.2 Carga da doença | 17 |
| 1.2.1 Sobrevida do paciente | 18 |
| 1.2.2 Paciente, cuidador e carga econômica | 18 |
| 1.3 Opções atuais de tratamento | 19 |
| 1.3.1 Objetivos do tratamento | 19 |
| 1.3.2 Regimes de quimioterapia | 22 |
| 1.3.3 Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH-Alo) | 23 |
| 1.3.4 Terapias-alvo | 23 |
| 1.3.5 Diretrizes terapêuticas | 24 |
| 2. Necessidade médica não atendida | 26 |
| 2.1 Limitações da quimioterapia | 26 |
| 2.1.1 Toxicidades e mortalidade relacionada ao tratamento | 26 |
| 3. Administração e posição do blinatumomabe (Blincyto®) no curso do tratamento | 29 |
| 3.1 Mecanismo de ação | 29 |
| 3.2 Forma farmacêutica, dosagem e administração | 30 |
| 3.3 Status de comercialização e indicação aprovada (ANVISA) | 31 |
| 4. Revisão sistemática da literatura | 33 |
| 4.1 Objetivo | 33 |
| 4.2 Metodologia | 33 |
| 4.2.1 Questão do estudo | 33 |
| 4.2.2 Bases de dados e estratégia de busca | 33 |
| 4.2.3 Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos | 36 |
| 4.2.4 Avaliação da qualidade da evidência | 36 |
| 4.3 Resultados | 36 |
| 4.3.1 Inclusão de estudos | 36 |
| 4.3.2 Descrição dos estudos incluídos | 37 |
| 4.3.3 Análise de risco de viés e qualidade da evidência | 59 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 5. | Avaliação Econômica | 61 |
| 5.1 | População Alvo..... | 61 |
| 5.2 | Comparadores | 61 |
| 5.3 | Métodos..... | 62 |
| 5.3.1 | Desfechos..... | 62 |
| 5.3.2 | Estrutura do modelo..... | 62 |
| 5.3.3 | Perspectiva do modelo..... | 62 |
| 5.3.4 | Modelo de Horizonte Temporal | 62 |
| 5.3.5 | Taxa de Desconto | 63 |
| 5.4 | Parâmetros do Modelo..... | 63 |
| 5.4.1 | Efetividade Clínica | 63 |
| 5.4.2 | Tratamentos Subsequentes | 77 |
| 5.4.3 | Eventos Adversos | 78 |
| 5.4.4 | Estado de Saúde e Utilidades de Evento | 78 |
| 5.4.5 | Utilização de Recursos e Custos..... | 81 |
| 5.5 | Análises de Sensibilidade para Caracterização da Incerteza..... | 88 |
| 5.5.1 | Análise de Sensibilidade Determinística..... | 88 |
| 5.5.2 | Análise de Sensibilidade Probabilística | 89 |
| 5.5.3 | Análise de Cenários | 90 |
| 5.6 | Principais Características do Modelo | 94 |
| 5.7 | Resultados..... | 96 |
| 5.7.1 | Caso Base | 96 |
| 5.7.2 | Resultados das Análises de Sensibilidade | 97 |
| 5.7.3 | Análise de Cenários | 100 |
| 6. | Impacto Orçamentário | 104 |
| 6.1 | Estrutura do Modelo | 104 |
| 6.1.1 | Perspectiva do Modelo..... | 104 |
| 6.1.2 | Horizonte Temporal do Modelo | 104 |
| 6.2 | População Alvo..... | 104 |
| 6.3 | Participação no Mercado | 105 |
| 6.4 | Evidências Clínicas..... | 106 |
| 6.5 | Utilização de Recursos e Custos | 108 |
| 6.6 | Análises de Cenário para Caracterização da Incerteza..... | 108 |
| 6.7 | Configurações Alternativas do Modelo..... | 109 |
| 6.8 | Pressupostos do Modelo | 109 |
| 6.9 | Validação do Modelo | 110 |
| 6.10 | Resultados..... | 110 |
| 6.10.1 | Caso Base | 110 |
| 6.10.2 | Resultados das Análises de Cenário..... | 111 |
| 7. | Considerações finais | 113 |
| 8. | Referências | 115 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 9. | Apêndices | 125 |
| 9.1 | Informações adicionais do estudo 20120215 | 125 |
| 9.2 | Informações de segurança do programa de ensaios clínicos da Amgen para blinatumomabe na LLA R/R pediátrica | 129 |
| 9.2.1 | Eventos adversos em ensaios clínicos de braço único sobre LLA pré-B R/R | 129 |
| 9.2.2 | Eventos adversos pós-comercialização | 139 |
| 9.3 | Detalhes adicionais sobre metodologia e pressupostos do modelo de custo-efetividade..... | 139 |
| 9.3.1 | Estrutura do modelo..... | 139 |
| 9.3.2 | Efetividade clínica | 141 |
| 9.3.3 | Sobrevida global pareada por faixa etária e sexo na população geral brasileira..... | 168 |
| 9.4 | Informações adicionais sobre os parâmetros incluídos no modelo e seus valores | 169 |

Sumário Executivo

Introdução

A leucemia linfóide aguda (LLA) é a neoplasia maligna pediátrica mais comum, sendo uma das causas mais frequentes de mortalidade relacionada ao câncer em crianças. O tratamento padrão é realizado com quimioterapia convencional, a qual costuma ser agressiva e tóxica, com uma ampla gama de eventos adversos que comprometem ainda mais o funcionamento físico, emocional e social dos pacientes. Em casos de recidiva após o tratamento inicial, pacientes considerados de alto risco costumam receber como terapia de resgate esquema de quimioterapia de consolidação com três blocos.

O blinatumomabe (BLINCYTO®; Amgen) é um construto de anticorpo ativador de células T biespecífico (*bispecific T-cell engager*, BiTE®) que utiliza o próprio sistema imunológico do corpo para combater o câncer. Liga-se especificamente ao cluster de diferenciação (CD) 19 expresso na superfície das células da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Nos ensaios clínicos que avaliaram essa molécula, foi visto não apenas uma efetividade superior, mas também um perfil de eventos adversos mais favorável, configurando essa terapia como importante opção no tratamento de primeira recidiva de alto risco. O objetivo deste dossiê é de avaliar a efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do blinatumomabe, em comparação ao terceiro bloco de quimioterapia de consolidação (HC3), em pacientes pediátricos com LLA em primeira recidiva de alto risco.

Evidência clínica

Foi empreendida revisão sistemática da literatura, nas bases MEDLINE, Embase e Cochrane Central, para responder a seguinte questão de pesquisa: qual a efetividade e segurança do blinatumomabe, em comparação com quimioterapia convencional, em pacientes pediátricos com LLA em 1ª recidiva, de alto risco? Foram localizados dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), o estudo 20120215 e o estudo AALL1331.

No estudo 20120215, a comparação foi feita entre blinatumomabe e HC3, com a inclusão de 108 pacientes com LLA em primeira recidiva de alto risco. Após um seguimento mediano de 22,4 meses, o hazard ratio (HR) da sobrevida livre de eventos (SLE) foi de 0,33 (IC95% 0,18 a 0,61), indicando uma redução de risco de recidiva ou morte de 67% no braço blinatumomabe. A incidência de óbito foi de 29,6% no braço HC3 versus 14,8% no braço blinatumomabe, com HR para SG de 0,43 (IC95%: 0,18 a 1,01). Em uma atualização desta análise (feita após uma solicitação da European Medicines Agency), com um tempo de seguimento maior, essa

diferença atingiu significância estatística ($p = 0,003$). A incidência de eventos adversos (EAs) de grau ≥ 3 foi de 57,4% no grupo blinatumomabe e de 82,4% no grupo HC3.

No outro estudo, AL1331, a população incluía, além de pacientes com alto risco, os de risco intermediário (cerca de 1/3 da amostra). Outra diferença em relação ao estudo 20120215 era o momento de uso do blinatumomabe: aqui, a randomização era após o primeiro bloco de quimioterapia, sendo comparados dois ciclos com blinatumomabe versus dois blocos de quimioterapia (HC2 e HC3). No total, 208 pacientes randomizados foram analisados. A taxa de sobrevida livre de doença foi de 54,4% no grupo blinatumomabe e 39,0% no grupo quimioterapia (p unilateral = 0,03). A taxa de sobrevida global foi de 71,3% no braço blinatumomabe e 58,4% para quimioterapia (HR mortalidade, 0,62 IC 95% 0,39 a 0,98, p unilateral = 0,02). EAs grau ≥ 3 foram mais comuns na quimioterapia.

Avaliação de custo efetividade

Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado, para representar o curso clínico e custos associados das duas intervenções em comparação, na população com LLA em 1ª recidiva de alto risco: blinatumomabe ou HC3. O modelo considerou um horizonte temporal de tempo de vida (*lifetime*), a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e uma taxa de desconto de 5%. Foram considerados 3 estados de saúde: pacientes livres de eventos, pós-evento (recidiva) e óbito. Para popular o modelo, foram utilizadas as curvas de SLE e SG do estudo 20120215. Considerando o tempo de seguimento do estudo, foi necessário lançar mão de extrapolações. Foram testadas diversas distribuições paramétricas, assim como alguns pressupostos, como a fração de cura – o que faz sentido para este tipo de doença, onde uma quantidade considerável de pacientes consegue ser curado pelo tratamento. A seleção final da extrapolação da sobrevida foi realizada baseando-se em parâmetros estatísticos e inspeção visual. Os desfechos foram avaliados como anos de vida ganhos (AVG) e os mesmos ajustados para qualidade (QALY). Na ausência de dados brasileiros para estimativa de utilidade, e também considerando que não houve coleta de dados deste desfecho no estudo 20120215, foram utilizados valores de utilidade aferidos em outro ensaio clínico de blinatumomabe, o estudo TOWER. Os custos considerados foram os relacionados às medicações, internações, transplante de medula óssea e tratamentos posteriores. Eventos adversos não foram considerados (o que é uma abordagem conservadora para o cenário clínico em questão, uma vez que o blinatumomabe tem menor incidência de eventos adversos do que a quimioterapia). Foram feitas diversas análises de sensibilidade, para avaliação de incertezas paramétricas, assim como análises de cenários, para teste de diferentes pressupostos.

O custo total calculado pelo modelo para a estratégia com blinatumomabe foi de R\$351.898, ao passo que para HC3 foi de R\$ 97.302. O total de AVG (já com a aplicação da taxa de desconto) para blinatumomabe e HC3 foram de 11,89 e 7,92, respectivamente; a estimativa de QALY para as terapias foram de 10,10 e 6,38, respectivamente. As razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) foram de R\$ 64.133 por AVG e R\$ 68;469 por QALY. Nas diversas análises de cenários realizadas, as variações que tiveram maior impacto foram: a aplicação de taxa de desconto de 0% (RCEI de R\$ 33.731 por QALY); exclusão do desperdício de blinatumomabe, pressupondo que o restante de cada frasco fosse utilizado em outro paciente (RCEI de R\$ 35.751 por QALY); mudança nos parâmetros de utilidade, considerando outro estudo como fonte (RCEI de R\$ 71.637 por QALY); e seleção de outra função paramétrica para a sobrevida global (RCEI de R\$ 72.954 por QALY). Na análise de sensibilidade probabilística, o blinatumomabe tem 83,1% de probabilidade de ser custo-efetivo em relação a HC3, considerando um limiar de R\$ 95.000 (cerca de 3 vezes o PIB per capita do Brasil).

Análise de impacto orçamentário

O modelo de impacto orçamentário considerou horizonte temporal de 5 anos e a perspectiva do SUS. Após análise de dados do DATASUS, estimou-se que o número esperado de pacientes em primeira recidiva potencialmente elegíveis para uso de blinatumomabe no primeiro ano seria de 163. A partir de estimativas internacionais, usou-se o pressuposto de que 31,2% destes seriam de alto risco, configurando-se, portanto, na população alvo do ano 1 (N=51). Para estimar a 2ª recidiva, foram usados dados do estudo 20120215. Assim como no modelo de custo-efetividade, os principais custos considerados foram os das medicações e do transplante de medula óssea. No caso base, o impacto orçamentário por ano aumenta de R\$ 4.852.733 no ano 1 para R\$ 10.093.476 no ano 5. O impacto orçamentário total é de R\$ 37.238.845. Nas análises de cenário, a de maior impacto em termos de redução de valores foi considerando uma bolsa de infusão com duração diferente, o que resulta em um total de R\$ 17.576.671 em 5 anos; por outro lado, o cenário com maior incremento de custos foi o que utilizou uma fonte alternativa para estimar o percentual de pacientes de alto risco – o resultado foi um impacto total de R\$ 49.581.751 em 5 anos.

Siglas

2RCC: segunda remissão completa
AI: recorte de dados para a análise interina
AIC: critério de informação de Akaike
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR: alto risco
ASD: análise de sensibilidade determinística
ASP: análise de sensibilidade probabilística
AVG: anos de vida ganhos
BFM SG: grupo de estudo Berlin-Frankfurt-Münster
BIC: critério de informação Bayesiano
CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD: cluster de diferenciação
CEAC: curvas de aceitabilidade da custo-efetividade
COG: Children's Oncology Group
CTCAE: Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
DALY: anos de vida perdidos ajustados pela incapacidade
DRM: doença residual mínima
EA: eventos adversos
EAETs: eventos adversos emergentes do tratamento
EAGs: eventos adversos graves
EAs: eventos adversos
EMA: European Medicines Agency
EMI: doença extramedular isolada
EP: erro padrão
FA: fator de aceleração
FAS: full analysis set
FISH: técnica de hibridização em situ
GBTLI: Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância
GEE: equações de estimação generalizadas
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HC: consolidação para alto risco
HC3: quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3
HR: hazard ratio
IC: intervalo de confiança
IM: intramuscular
IntReALL: International study for the treatment of childhood relapsed ALL
IV: infusão intravenosa
IV: intravenoso
IVc: infusão intravenosa contínua
K-M: Kaplan-Meier
LE: Livre de Eventos
LH: linfoma de Hodgkin
LI: limite inferior
LLA/ALL: leucemia linfoblástica aguda

LLA: leucemia linfoblástica aguda.
LLA: leucemia linfóide aguda
LMA: leucemia mieloide aguda
LNH: linfoma não Hodgkin
LS: limite superior
M0: Aspirado ou biópsia de medula óssea por amostragem representativa com < 5% de blastos, com celularidade muito baixa e sem regeneração da hematopoiese.
M1: Aspirado ou biópsia de medula óssea por amostragem representativa com < 5% de blastos, com celularidade satisfatória e com regeneração da hematopoiese.
M2: Aspirado ou biópsia de medula óssea por amostragem representativa com $\geq 5\%$ e < 25% de blastos
M3: Aspirado ou biópsia de medula óssea por amostragem representativa com $\geq 25\%$ de blastos
mcg: micrograma.
MedDRA: Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
MO: medula óssea
MOI: medula óssea isolada
MTX: metotrexato
n.d.: não disponível.
n: número de medidas
N: número de pacientes
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NCI: National Cancer Institute
NE: não estimável
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
PE: Pós-evento
Ph: cromossomo Philadelphia
PICO: P população, I intervenção, C comparador e D desfecho
PMVG: preço máximo de venda ao governo
pré-B: célula precursora B
QALYs: anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde
R/R: recidivada ou refratária
RC: remissão completa
RC1: primeira remissão completa
RCEI: razão de custo-efetividade incremental
RP: risco padrão.
RT-PCR: Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
SAS: conjunto de análise de segurança.
SG: sobrevida global
SLC: síndrome da liberação de citocina
SLD: Sobrevida Livre de Doença
SLE: sobrevida livre de eventos
SNC: sistema nervoso central
SUS: Sistema Único de Saúde
TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

TCTH-alo: transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico
TLV: Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
TMP: taxa de mortalidade padronizada
WTP: disposição em pagar.

1. Introdução

1.1 Informações sobre a doença e a epidemiologia

1.1.1 *Contexto*

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma doença clonal que leva a proliferações anômalas de células blásticas linfóides, causando deficiência na produção das células hematopoiéticas normais, o que desencadeia diferentes manifestações hematológicas: anemia, plaquetopenia, leucocitose ou leucopenia com neutropenia.¹ Os sintomas associados à doença podem ser decorrentes dessas alterações hematológicas, como a fadiga, palidez progressiva, infecções ou febre, equimoses, hematomas e petéquias. Sendo a doença de natureza sistêmica, manifestações extramedulares também ocorrem em graus variados. Dessa forma, adenomegalias superficiais ou profundas, hepatoesplenomegalia, dor musculoesquelética, infiltração testicular, mediastinal e de sistema nervoso central (SNC) podem ocorrer.

1.1.2 *Diagnóstico*

O diagnóstico de LLA geralmente exige a presença de $\geq 20\%$ de linfoblastos na medula óssea na análise do aspirado e o mesmo percentual costuma ser usado em protocolos de tratamento para definir leucemia em geral.

O sangue periférico pode substituir a medula óssea, desde que haja uma quantidade significativa de doença circulante, sendo que o Painel Pediátrico de LLA da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugere uma orientação geral de ≥ 1.000 linfoblastos circulantes por microlitro ou $\geq 20\%$ de linfoblastos. O diagnóstico invariavelmente leva à internação hospitalar imediata.²

O fluxograma do diagnóstico inclui:

- Análise morfológica dos aspirados medulares, corados por método Wright, Giemsa ou Leishman. Eventualmente, nos aspirados secos, é realizada a biópsia de medula óssea corada com hematoxilina e eosina;
- Imunofenotipagem, que é realizada por citometria de fluxo e permite com maior sensibilidade e especificidade a caracterização dos blastos linfóides, permitindo identificar a linhagem precisamente (T ou B), assim como o nível de maturação da célula blástica;

- Estudo citogenético dos blastos, que permite identificar alterações numéricas (hiperdiploidia, hipodiploidia) e estruturais (translocações, como por exemplo, a t(9;22), a subdivisão citogenética para Philadelphia positivo), ambas com conotação prognóstica;
- Análise genética molecular pode ser realizada por técnica de hibridização em situ (FISH) ou por técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR). Podem ser identificados rearranjos gênicos envolvidos e que também impactam o prognóstico;
- Avaliação da Doença Residual Mínima (DRM) é a mensuração submicroscópica da doença, atualmente considerada um dos mais relevantes determinantes prognósticos e estratificadores de risco da LLA. Pode ser realizada por PCR (através da identificação de imunoglobulina clonal ou rearranjos gênicos do receptor de células T) ou por citometria de fluxo [ver Seção 1.3.1.2 para detalhes sobre o uso de doença residual mínima (DRM) na LLA de células precursoras B (LLA B derivada) pediátrica].

1.1.3 ***Estratificação de risco na primeira recidiva***

No diagnóstico inicial da LLA, diferentes critérios de risco, com prognóstico e implicações na escolha de tratamento podem ser utilizados, como por exemplo, subtipo de LLA (Tabela 1), idade, contagem de leucócitos, anormalidades cromossômicas e resposta ao tratamento inicial (por exemplo, a presença de DRM em momentos específicos do protocolo).²⁻⁴

Tabela 1. Subtipos e percentual de ocorrência de leucemia linfoblástica aguda em pacientes pediátricos

| Classificação | Ocorrência (%) |
|--|-----------------------|
| Tipo de célula precursora⁵⁻⁹ | |
| Célula precursora B | 82,5 |
| Célula B madura | 1 a 3 |
| Célula precursora T | 15 |
| Citogenética^{2,7,10,11} | |
| Ph+ | 3 a 5 |
| Ph- | 95 a 97 |

Legenda: Ph, cromossomo Philadelphia; GBTLI, Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância

Observação: alguns desses números são usados na seção de incidência nos pacientes (e, portanto, elegibilidade dos pacientes para cálculos de blinatumomabe usados em avaliações econômicas, como impacto no orçamento), ver Seção 1.1.4.

Aqueles pacientes que não atingem remissão completa após receberem o tratamento e ainda apresentam > 5% de blastos leucêmicos, são considerados refratários. No momento da recidiva, ou seja, quando a doença retorna, novos critérios são considerados para a avaliação de risco; sendo considerados:

- Tipo de recidiva:
 - Medular isolada, extramedular, combinada;
- Tempo da recidiva:
 - Muito precoce: dentro dos 18 primeiros meses do diagnóstico;
 - Precoce: dentro dos primeiros 6 meses fora de terapia;
 - Tardia: após 6 meses de término do tratamento;
- Tipo Imunológico:
 - B derivada ou T derivada.

Considerando esses fatores, os pacientes que apresentam recidivas medulares muito precoces ou precoces são considerados portadores de recidivas de alto risco e apresentam prognóstico significativamente pior em relação aos pacientes com recidivas tardias ou extramedulares isoladas. Metade dos pacientes com primeira recidiva de alto risco recai novamente dentro de 2 anos¹² e sua sobrevivência é 2 a 3 vezes menor do que a de outras categorias de risco na primeira recidiva¹³⁻¹⁵ (ver Seção 1.2.1 e Apêndice 9.1).

Grandes grupos de estudo como Children's Oncology Group/ National Cancer Institute (COG/NCI), NCCN e o International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group/International study for the treatment of childhood relapsed ALL (IBFM SG/IntReALL) definem perfis de fatores de risco baseados no local e no momento da recidiva. No Brasil, os critérios de risco do protocolo BFM SG/IntReALL são os mais comumente utilizados. Os critérios que definem uma recidiva medular de alto risco são comuns ainda para outros grupos de oncologia pediátrica como UKALL e St Jude's Research Hospital). Esses critérios de estratificação são usados para orientar a quimioterapia e outras opções de tratamento (ver Seção 1.3 para mais detalhes).

1.1.3.1 Definição do grupo IBFM SG/IntReALL

O IBFM SG/IntReALL consideram o imunofenótipo, o tempo até a recidiva e o local da recidiva como os três fatores de risco mais importantes após a primeira recidiva, sendo fundamentais na determinação do prognóstico e da abordagem de tratamento, conforme pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2. Definição dos critérios do IBFM SG/IntReALL para primeira recidiva de alto risco

| Local da recidiva ^a | Tempo até a recidiva | | |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|
| | Muito precoce ^b | Precoce ^c | Tardio ^d |
| EMI | AR | RP | RP |
| MOI | AR | AR | RP |
| Combinado | AR | RP | RP |

Legenda: AR, alto risco; IBFM SG, grupo de estudo Berlin-Frankfurt-Münster; pré-B, célula precursora B; EMI, doença extramedular isolada; IntReALL, *International study for the treatment of childhood relapsed ALL*; ALL, leucemia linfoblástica aguda; MOI, medula óssea isolada; RP, risco padrão.

^a EMI definido como presença de doença extramedular isolada e medula óssea (MO) M1 (< 5% de blastos); MOI definida como MO M3 (≥ 25% de blastos) e sem doença extramedular isolada; Combinado, definido como presença de EMI e MO M2 (≥ 5% de blastos e < 25% de blastos).

^b Muito precoce definido como < 18 meses após o primeiro diagnóstico.

^c Precoce definido como ≥ 18 meses após o primeiro diagnóstico e < 6 meses após a conclusão da terapia de primeira linha.

^d Tardio definido como ≥ 6 meses após a conclusão da terapia de primeira linha.

Observação: AR é o assunto desta submissão.

Fontes: Parker et al, 2010 e Locatelli et al, 2020.^{12,16}

1.1.3.2 Definição do COG/NCI

Um sistema de estratificação para primeira recidiva foi criado pelo COG/NCI,^{17,18} reiterado pelas diretrizes da NCCN (

Tabela 3).^{2,4} Esses critérios caracterizam a primeira recidiva de alto risco como aquela que ocorre de forma “precoce”, definida como menos de 36 meses após o diagnóstico, se ocorrer na medula óssea; ou menos de 18 meses, se ocorrer em extramedular isolado (EMI).

Tabela 3. Definição do Children's Oncology Group (COG) para primeira recidiva de alto risco

| Definição de risco | Critérios |
|--|---|
| Alto risco (recidiva precoce) | MOI ou combinado (MO + EM ^a): RC1 < 36 meses <i>OU</i> EMI: RC1 < 18 meses |
| Risco intermediário (recidiva tardia/DRM alta) | MOI ou combinado (MO + EM ^a): RC1 ≥ 36 meses <i>E</i> Bloco Final 1: DRM ≥ 0,1% |
| Baixo risco (recidiva tardia) | MOI ou combinado (MO + EM ^a): RC1 ≥ 36 meses <i>OU</i> EMI: RC1 ≥ 18 meses |

Legenda: DRM, doença residual mínima; EM, extramedular; EMI, extramedular isolado; MO, medula óssea; MOI, medula óssea isolada; RC1, primeira remissão completa.

^a Sistema nervoso central ou testículos.

1.1.4 ***Epidemiologia***

1.1.4.1 *Incidência*

Embora a LLA pediátrica seja a neoplasia maligna pediátrica mais comum, sua incidência é baixa, com 3.175 casos (3,3 casos por 100.000 crianças), como estimado nos 28 países da União Europeia em 2018.^{19,20} Embora não haja um dado oficial específico para LLA pediátrica no Brasil, já que os dados de leucemia são apresentados apenas agrupados por todos os tipos de leucemia, a incidência no país é de 2,7 casos por 100.000 para todos os tipos de leucemia.²¹

1.1.4.2 *Prevalência*

Os dados sobre a prevalência da LLA pediátrica são limitados; e por se tratar de uma doença aguda, com elevada proliferação celular e rápida progressão da doença, o prognóstico da LLA B derivada recidivada ou refratária (R/R) é desfavorável. Portanto, é mais usual que usem as taxas de incidência. Prevê-se, portanto, que atenda aos critérios geralmente aceitos para doenças ultraórfãs (isto é, muito raras).²²

1.2 Carga da doença

Estudos internacionais mostraram que, ao diagnóstico, a maioria dos pacientes com LLA pediátrica atinge remissão completa (RC) (97,6%),^{23,24} e 80% a 85% são considerados curados após o tratamento de primeira linha.^{25,26} No entanto, dos pacientes que apresentam recidiva, a maioria (aproximadamente 50% a 70%) acaba morrendo como resultado da doença.²⁶ Os regimes convencionais de quimioterapia já foram elevados ao limite da tolerância; assim, melhores desfechos e redução dos efeitos adversos exigem a aplicação de novas condutas terapêuticas.²⁷

Pacientes com primeira recidiva de alto risco têm um prognóstico significativamente pior em relação a outros pacientes e devem ser submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-alo). Embora a maioria dos pacientes pediátricos atinja a segunda remissão completa (2RCC) com regimes de quimioterapia de alto risco, a persistência de DRM permanece um problema significativo, resultando em prognóstico ainda inferior. Além disso, o uso de quimioterapia intensiva resulta em muita toxicidade relacionada à terapia (ver Seção 1.3.2). Os pacientes precisam de tratamentos direcionados eficazes, capazes de obter a 2RCC com negatividade de DRM, sem a carga de toxicidades relacionadas ao tratamento quimioterápico padrão, o que permitirá aos pacientes serem submetidos ao TCTH-alo e, portanto, terem uma esperança real de cura.

A LLA pediátrica está associada a um comprometimento substancial da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, que fica mais comprometida durante o tratamento com regimes de quimioterapia, que costumam ser agressivos e associados a toxicidades consideráveis e abrangentes. Essas toxicidades normalmente exigem que os pacientes passem períodos recorrentes e/ou prolongados no hospital (uma carga direta para os sistemas de saúde, bem como para os pacientes e suas famílias) e podem resultar em mortalidade relacionada ao tratamento ou sequelas de longo prazo para os sobreviventes.

Na ausência de avanços significativos no tratamento por várias décadas, novas terapias são necessárias com urgência para pacientes pediátricos com LLA B derivada Ph-R/R, incluindo terapias que:

- Sejam mais eficazes do que a quimioterapia de resgate convencional, estejam associadas a remissões moleculares hematológicas mais robustas/duráveis e ofereçam uma melhor chance de cura;

-
- Tenham mecanismos de ação alvo-específicos e possam ser administradas como agentes únicos, o que pode amenizar algumas das toxicidades associadas à quimioterapia. Isso poderia, por sua vez, resultar em menor necessidade de hospitalização decorrente de toxicidades e eventos adversos, dando aos pacientes a oportunidade de passar mais tempo em casa com suas famílias e reduzindo os custos substanciais de hospitalização gerados para o sistema de saúde brasileiro.

1.2.1 ***Sobrevida do paciente***

A LLA R/R permanece sendo uma das causas mais frequentes de mortalidade relacionada ao câncer em crianças.²⁸ Para cada morte pediátrica causada por LLA, o número de anos de vida perdidos devido à doença é substancial; na maioria dos países, os pacientes com LLA pediátrica que não sobrevivem à doença morrem, em média, 70 a 75 anos antes do esperado.¹⁹

1.2.2 ***Paciente, cuidador e carga econômica***

A quimioterapia convencional para LLA pediátrica costuma ser agressiva e tóxica, com uma ampla gama de eventos adversos que comprometem ainda mais o funcionamento físico, emocional e social dos pacientes e exigem períodos recorrentes e/ou prolongados de hospitalização.²⁹⁻³¹ Dessa forma, a QVRS é significativamente reduzida em pacientes com LLA em comparação com o padrão da população saudável ou com grupo controle de irmãos durante o tratamento.³⁰ O impacto na LLA pediátrica se estende além do paciente, sendo provável que tenha um impacto negativo substancial na QVRS dos familiares.³¹⁻³³

A LLA R/R pediátrica também está associada a custos econômicos substanciais para os sistemas de atenção à saúde. Estudos retrospectivos mostraram que, quando comparados com pacientes que permaneceram em remissão, pacientes com doença recidivada geraram custos mais de três vezes maiores por período de 6 meses ($P < 0,001$), tiveram permanência hospitalar mais de quatro vezes mais longa ($P < 0,001$) e tiveram quatro vezes mais hospitalizações ($P < 0,001$).³⁴ Outro estudo baseado no banco de dados MarketScan® com 400 crianças e jovens adultos com idade ≤ 25 anos com diagnóstico de LLA recidivada entre 2009 e 2016 mostrou que o tempo médio de permanência por hospitalização foi de $9,9 \pm 10,2$ dias, sendo que o reembolso médio por hospitalização foi de US\$ 73.976 (DP: US\$ 141.234).³⁵ Entre os pacientes que recebem TCTH-alo, é provável que a carga de hospitalização seja particularmente alta, cerca de 30 dias.^{36,37}

1.3 Opções atuais de tratamento

1.3.1 *Objetivos do tratamento*

A terapia de resgate reindutória nos pacientes recidivados visa induzir uma 2RCC hematológica em pacientes através da abordagem de indução e consolidação [+/- TCTH-alo (ou manutenção)]. Crianças classificadas como LLA B derivada em primeira recidiva de alto risco são candidatas ao TCTH-alo quando a 2RCC é atingida, de preferência com DRM negativa (< 10⁻⁴), pois essa é uma variável prognóstica fundamental.

1.3.1.1 *Segunda Remissão completa*

Na primeira recidiva, a 2RCC é o objetivo principal do tratamento, sendo normalmente definida como < 5% de linfoblastos na medula óssea (determinado por microscopia). A RCC é um estado livre de doença em que o paciente se mostra funcional e capaz de realizar atividades habituais⁴. A RCC costuma ser definida como:

- < 5% de blastos na medula óssea (medido por avaliação morfológica), comumente referida como “medula óssea M1”;
- Sem evidências de doença por métodos convencionais de detecção;
- Recuperação total das contagens de sangue periférico.

Pacientes com LLA que atingem remissão completa, ou seja, < 5% de blastos na medula óssea, mas que não apresentam recuperação total das contagens dos outros tipos celulares em sangue periférico são considerados em remissão completa com recuperação incompleta³⁸⁻⁴¹, ou seja, todos os critérios de RCC, mas mantêm neutropenia residual ou trombocitopenia. No entanto, a RCC com recuperação total do sangue periférico é considerada um marcador substituto mais robusto para sobrevida global (SG) prolongada em pacientes com LLA³⁸, e há evidências sugerindo que os pacientes que não apresentam recuperação total das contagens de sangue periférico apresentam desfechos piores do que os pacientes com recuperação.⁴² Assim, a obtenção de RCC com recuperação total das contagens de sangue periférico é importante no tratamento de pacientes pediátricos com LLA.

A RCC torna-se cada vez mais difícil de obter com cada nova linha de terapia de resgate (Figura 1); portanto, o tratamento precoce com as terapias mais eficazes para atingir e manter a 2RCC

na primeira recidiva é crucial para a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente. Pacientes com primeira recidiva de alto risco geralmente são mais difíceis de tratar do que outras categorias de risco, e as taxas de 2RCC geralmente são mais baixas [por exemplo, 54% com quimioterapia de resgate de alto risco no estudo 20120215 (ver Seção 4.3.2)]. Portanto, é previsto que a perda cumulativa de RCC em cada linha de tratamento seja ainda mais desanimadora.

Figura 1. Taxas de remissão na LLA recidivada pediátrica por linha de resgate



Legenda: LLA, leucemia linfoblástica aguda.

Fonte: Ko et al, 2010.²³

Para pacientes com primeira recidiva de alto risco, costumam ser administradas quimioterapia de indução e três blocos de consolidação, com o objetivo de atingir RCC, como nos protocolos IntReALL HR 2010, ALL-REZ BFM 2002, ALL R3, COOPRALL, AIEOP ALL REC 2003 e IntReALL HR 2010 AIEOP-BFM, utilizados segundo preferência dos médicos assistentes.^{12,43-}

⁴⁷ Os regimes típicos de quimioterapia de indução/consolidação são mostrados na Seção 1.3.2.

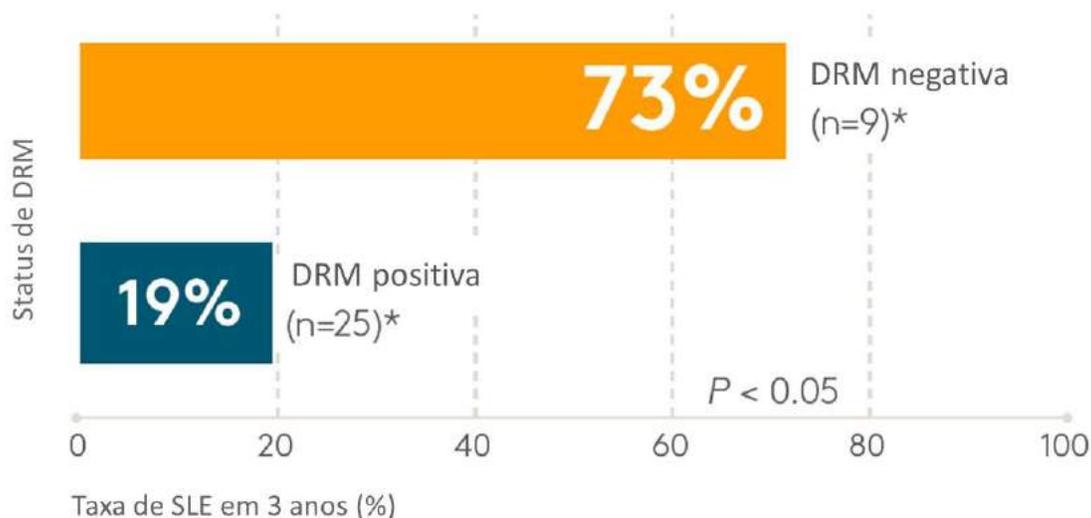
1.3.1.2 *Doença residual mínima*

Mesmo quando a 2RCC é atingida, as células leucêmicas não detectadas por métodos morfológicos convencionais podem permanecer na medula óssea.⁴⁸ Essas células leucêmicas residuais, ou DRM, podem ser detectadas através de técnicas como citometria de fluxo ou de técnicas moleculares como a reação em cadeia da polimerase.⁴⁸ Embora não haja uma medida universalmente estabelecida para DRM, ela é definida como positiva se há presença de $\geq 1 \times 10^{-4}$ ($\geq 0,01\%$) blastos na medula óssea.^{39,49-51} Na LLA pediátrica, a presença de DRM é amplamente reconhecida como o fator prognóstico mais sensível para recidiva e morte, inclusive no cenário da doença R/R.^{44,48,52-56}

Como descrito anteriormente, os pacientes definidos como primeira recidiva de alto risco têm um prognóstico relativamente desfavorável em comparação com outros grupos de risco. Para esses pacientes, é importante atingir e manter a 2RCC, idealmente através de tratamentos que também possam obter a negatificação da DRM, o que é uma consideração importante para o encaminhamento desse paciente ao TCTH-alo. Um paciente com DRM positiva persistente apresenta um pior prognóstico, com maiores chances de recaída e/ou morte. Por exemplo, a Figura 2 mostra o impacto do estado da DRM (positiva ou negativa) na sobrevida livre de eventos (SLE) em pacientes com primeira recidiva de alto risco.

A avaliação do status da DRM durante o tratamento é realizada rotineiramente, especialmente em protocolos de primeira recidiva de alto risco⁵²⁻⁵⁴ Dessa forma, atingir uma remissão hematológica profunda com DRM negativa é considerado um objetivo importante do tratamento para pacientes pediátricos com LLA R/R, independentemente da elegibilidade para TCTH-alo.^{53,55}

Figura 2. Taxa de sobrevida livre de eventos em 3 anos por estado da doença residual mínima após reindução em pacientes pediátricos (idade 1 a 17 anos no diagnóstico) com LLA na primeira recidiva de alto risco



Legenda: DRM, doença residual mínima; LLA, leucemia linfoblástica aguda; SLE, sobrevida livre de eventos. Eventos são considerados como incidência de recaída e mortalidade relacionada ao tratamento.

Observações: Os resultados da DRM foram categorizados como DRM negativa, positiva não quantificável quando o nível de DRM estava abaixo do intervalo quantitativo (nível $< 10^{-4}$) ou DRM positiva dentro do intervalo quantitativo quando o nível de DRM era $\geq 10^{-4}$. Todos os pacientes foram classificados como primeira recidiva de alto risco, conforme definido pela estratificação do International-Berlin-Frankfurt-Muenster SG para LLA recidivada

*11 pacientes tinham DRM positiva não quantificável; a SLE em 3 anos foi de 45%.

Fonte: Paganin et al, 2008.⁴⁴

1.3.2 Regimes de quimioterapia

Os regimes e as estratégias de resgate para pacientes com primeira recidiva de alto risco geralmente envolvem esquemas intensivos de poliquimioterapia em altas doses com o objetivo final o encaminhamento para TCTH-alo. Os regimes típicos de quimioterapia são mostrados no Apêndice 9.1 (Tabela 45).

Os regimes de resgate para pacientes com doença R/R baseiam-se principalmente em diferentes combinações dos mesmos agentes usados no cenário da terapia de primeira linha, administrados em várias doses e esquemas.^{7,26}

1.3.3 **Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH-Alo)**

A maioria dos pacientes pediátricos com LLA consegue obter a cura somente com a quimioterapia de primeira linha; no entanto, os pacientes com alto risco de falha do tratamento podem ser submetidos ao TCTH-alo.^{7,26,57-59} Além disso, o TCTH-alo geralmente é reservado para pacientes com primeira recidiva de alto risco.

Esse procedimento está associado ao seu próprio risco de mortalidade e normalmente é reservado para aqueles com mais alto risco; portanto, costuma ser considerado uma opção apropriada no cenário de doença R/R, mesmo para pacientes que sofreram múltiplas recidivas.^{7,26,58-60} Embora os atuais avanços de fontes alternativas de doadores sejam promissores, tradicionalmente o doador ideal é um membro da família compatível (em geral, um irmão).^{7,57} Mais de 70% dos pacientes pediátricos com LLA recidivada que poderiam se beneficiar do TCTH-alo não têm um doador familiar compatível²⁶, mas outras modalidades de doador já são uma opção factível, como o transplante não aparentado ou mesmo o aparentado haploidêntico. Dessa forma, todo o paciente com recidiva de alto risco deverá ser encaminhado ao TCTH-alo, de preferência, com remissão medular profunda (DRM negativa). Para pacientes pediátricos com LLA que têm recidiva após um primeiro TCTH-alo, um segundo TCTH-alo também pode ser viável.⁶¹ No entanto, muitos pacientes não podem ser submetidos a múltiplos transplantes por impossibilidade de atingir a remissão hematológica, por morte tóxica precoce ou por toxicidade grave relacionada à quimioterapia de resgate.⁶¹

1.3.4 **Terapias-alvo**

Os esforços atuais no avanço do tratamento da LLA R/R pediátrica estão focados no desenvolvimento de agentes com mecanismos de ação únicos e direcionados.²⁶ A imunoterapia é um campo amplo e promissor que busca aproveitar o poder do próprio sistema imunológico do paciente para atingir as células cancerosas.

No Brasil, as atuais opções de terapias-alvo para pacientes com LLA B derivada recidivada são mostradas na Tabela 4. Até o momento (julho de 2021), o blinatumomabe constitui a única terapia-alvo aprovada para esses pacientes pediátricos.

Tabela 4. Opções de terapia-alvo no Brasil (LLA pré-B)

Blinatumomabe (Blincyto®)

- O blinatumomabe está aprovado pela ANVISA (2018) para uso no Brasil em pacientes com LLA B derivada recidivada ou refratária^a
- O blinatumomabe está aprovado pela ANVISA (2019) para uso no Brasil em pacientes adultos com LLA B derivada com DRM positiva que atingiram remissão completa

Inotuzumabe ozogamicina (Besponsa®)

O inotuzumabe ozogamicina está aprovado pela ANVISA (2020) para uso em pacientes adultos com LLA B derivada (CD22 positivo) recidivada ou refratária. Para pacientes com Ph+, o inotuzumabe ozogamicina está indicado somente após a falha de pelo menos um inibidor da tirosina quinase.

Legenda: ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CD, cluster de diferenciação; LLA, leucemia linfoblástica aguda; Ph, cromossomo Philadelphia.

^a Inclui a primeira recidiva de alto risco.

Fonte: ANVISA ([Página inicial — Português \(Brasil\) \(www.gov.br\)](http://www.gov.br))

1.3.5 ***Diretrizes terapêuticas***

1.3.5.1 *Diretrizes brasileiras (Ministério da Saúde)*

As diretrizes brasileiras atuais do Ministério da Saúde são de 2013 [ato portaria 115 (2012) e ato portaria (2013)] e limitam-se a pacientes com LLA B derivada Ph+.⁶²

No Brasil, Brandalise e colaboradores, em 1980, deram início ao primeiro protocolo brasileiro multicêntrico de tratamento de LLA infantil, formando-se assim o Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância (GBTLI).⁶³ Desde então, avanços significativos foram alcançados na LLA pediátrica em nosso país, desde a melhora diagnóstica até o aumento nas curvas de sobrevida que ocorreram no período; com índices de SLE e SG que passaram de 24,8% ± 3 % e 34,1 ± 3,9% no GBTLI 80 para índices de 71,5% ± 2,9% e 79,3% ± 2,1% respectivamente, no último estudo de 2009. Os estudos no decorrer do período, progressivamente, refinaram as características clínicas/laboratoriais: incluíram metodologias de avaliação de DRM,⁶⁴ recomendações de modificação de tratamento⁶⁵ e perfil de toxicidade^{66,67} em pacientes pediátricos na prática clínica brasileira.

O GBTLI está atualmente no processo de preparação do protocolo clínico atualizado para o tratamento de primeira linha da LLA B-derivada pediátrica.

1.3.5.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Orientações detalhadas sobre o tratamento de LLA B derivada Ph-R/R pediátrica (incluindo primeira recidiva de alto risco) foram produzidas pela NCCN e atualizadas no início de 2021 (versão 2.2021), conforme mostrado na Tabela 5.²

Tabela 5. Resumo das diretrizes da NCCN para pacientes pediátricos com primeira recidiva ou LLA B derivada Ph- recidivada/refratária

| |
|--|
| <p>Primeira recidiva (PEDALL-9)</p> <ul style="list-style-type: none">• Primeira recidiva precoce^a ou tardia^b: ensaio clínico ou terapia sistêmica<ul style="list-style-type: none">○ Se RC e DRM-, seguir para ensaio clínico ou quimioterapia (para primeira recidiva precoce, seguir para TCTH; para primeira recidiva tardia, seguir para quimioterapia de manutenção ou considerar TCTH)○ Se RC e DRM+, seguir para ensaio clínico, quimioterapia, blinatumomabe, tisagenlecleucel ou inotuzumabe ozogamicina, depois para TCTH○ Se < RC, usar protocolo de doença refratária ou múltiplas recidivas• Primeira recidiva pós-TCTH: ensaio clínico, terapia sistêmica, blinatumomabe, tisagenlecleucel ou inotuzumabe ozogamicina^c<ul style="list-style-type: none">○ Se RC, considerar segundo TCTH○ Se < RC, usar protocolo de doença refratária ou múltiplas recidivas <p>Doença refratária ou múltiplas recidivas (PEDALL-11)</p> <ul style="list-style-type: none">• Ensaio clínico, quimioterapia, blinatumomabe (se LLA B), tisagenlecleucel (se LLA B) ou inotuzumabe ozogamicina (se LLA B)<ul style="list-style-type: none">○ Se RC, seguir para TCTH○ Se < RC, tentar terapia alternativa ou cuidados paliativos/de suporte |
|--|

Legenda: DRM, doença residual mínima; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LLA B; leucemia linfoblástica aguda de células B; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; Ph, cromossomo Philadelphia; RC, remissão completa; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas.

^a Definida como menos de 36 meses após o diagnóstico inicial para recidiva na medula óssea isolada ou combinada ou menos de 18 meses para recidiva extramedular isolada.

^b Definida como recidiva 36 meses ou mais após o diagnóstico inicial para recidiva na medula óssea isolada ou combinada ou 18 meses ou mais para recidiva extramedular isolada.

^c O inotuzumabe ozogamicina não está aprovado pela FDA para crianças e está associado à hepatotoxicidade, incluindo evento veno-oclusivo fatal e com ameaça à vida, além de aumento do risco de mortalidade pós-TCTH sem recidiva

Fonte: NCCN 2021.⁶⁸

2. Necessidade médica não atendida

Apesar de cerca de 97% dos pacientes pediátricos com LLA B derivada atingirem remissão completa, cerca de 15-20% podem apresentar alguma recaída. E, destes, 50-70% acaba morrendo como resultado da doença.²⁶

Novas alternativas terapêuticas para o cenário de recidiva são necessárias, pois os esquemas de resgate convencionais de quimioterapia estão associados a elevada toxicidade e piores desfechos.²⁷

2.1 Limitações da quimioterapia

Por várias décadas, os regimes de quimioterapia com múltiplos fármacos formam a espinha dorsal do tratamento para pacientes pediátricos com LLA B derivada. Pacientes que têm doença refratária, que tiveram múltiplas recidivas ou que tiveram recidiva após o TCTH-alo têm pouca probabilidade de cura com quimioterapia de resgate e apresentam um prognóstico particularmente desanimador (SG mediana estimada de < 6 meses).

Não há um regime de quimioterapia de resgate claramente superior, nem um regime satisfatório, com um ou vários agentes, capaz de induzir remissões duráveis em pacientes pediátricos com LLA R/R. Os regimes de alto risco se concentram em uma variedade de regimes quimioterápicos que, devido às limitações de eficácia inerentes, juntamente com as toxicidades associadas, podem representar uma abordagem abaixo do ideal para o tratamento desses pacientes. Embora a maioria dos pacientes atinja a 2RCC após uma recidiva de alto risco, muitos permanecem com DRM positiva, cuja presença é preditiva de pior prognóstico em relação aos pacientes com DRM negativa em 2RCC.

2.1.1 *Toxicidades e mortalidade relacionada ao tratamento*

Para melhorar a sobrevida do paciente, os regimes convencionais de quimioterapia de primeira linha para LLA pediátrica foram elevados ao limite de tolerância,²⁷ com uma carga inevitável de perda de QVRS de longo prazo e outros problemas de morbidade tardia, como prejuízo cognitivo e dificuldades reprodutivas.⁶⁹⁻⁷¹ Expor crianças com doença recidivada a regimes de quimioterapia agressivos semelhantes, provavelmente agrava esses problemas.

As opções de tratamento convencionais têm várias limitações, uma vez que os regimes quimioterápicos de salvamento são combinações agressivas de múltiplos fármacos, tipicamente citotóxicos e, assim, associados a consideráveis casos de toxicidade aguda e, por vezes, cumulativas.⁷²

Quase todos os agentes quimioterápicos estão associados a mucosite, náusea/vômito e toxicidades hematológicas.—Em graus elevados, podem ocasionar quadros prolongados de leucopenia e neutropenia (o que resulta em infecções bacterianas ou fúngicas graves), assim como necessidades recorrentes de hemoderivados em decorrência da plaquetopenia e anemia acentuadas.⁷³⁻⁷⁶ Dados semelhantes foram gerados para pacientes pediátricos brasileiros com LLA.⁷⁷ Diversos agentes quimioterápicos usados no tratamento de LLA pediátrica também estão associados a uma variedade de outras toxicidades exclusivas, incluindo cardiotoxicidade e hepatotoxicidade.⁷

Essas toxicidades (

Tabela 6) comprometem ainda mais a QVRS dos pacientes, normalmente exigindo períodos recorrentes e/ou prolongados de hospitalização e podendo resultar em sequelas de longo prazo para os sobreviventes, como neoplasias secundárias e complicações cardíacas.⁷⁸ Além disso, uma proporção significativa de mortes em crianças com leucemia, principalmente para pacientes de baixo risco, é causada mais pelo tratamento do que pela própria leucemia; uma mortalidade relacionada ao tratamento de aproximadamente 2% a 5% é relatada em estudos contemporâneos de LLA pediátrica, sendo que as infecções são a causa mais comum.^{39,79} Dessa forma, reduzir a mortalidade relacionada a infecções é uma preocupação fundamental para melhorar os desfechos na LLA pediátrica.⁸⁰ As toxicidades associadas à quimioterapia também podem tornar os pacientes inelegíveis para TCTH-alo subsequente ou contribuir adversamente para a redução da eficácia do TCTH-alo, que depende da recuperação das células-tronco transplantadas.^{31,72}

Tabela 6. Toxicidades únicas associadas a agentes quimioterápicos selecionados para o tratamento de LLA pediátrica

| Agente | Toxicidades |
|------------------------------|--|
| Asparaginase | Reações de hipersensibilidade, pancreatite, trombose |
| Clofarabina | Cardiotoxicidade, síndrome da liberação de citocina, hepatotoxicidade (incluindo síndrome de obstrução sinusoidal), pancreatite, nefrotoxicidade |
| Corticoides | Hipertensão, hiperglicemia, osteonecrose, retenção de líquidos, psicose |
| Ciclofosfamida | Nefrotoxicidade, cistite hemorrágica, hiponatremia, retenção de líquidos |
| Citarabina | Conjuntivite, sintomas gripais |
| Doxorrubicina/daunorrubicina | Cardiotoxicidade, hematúria benigna |
| Etoposídeo | Nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, reações de hipersensibilidade |
| Mercaptopurina | Hepatotoxicidade |
| Metotrexato | Mucosite, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, encefalopatia |
| Tioguanina | Hepatotoxicidade (incluindo síndrome de obstrução sinusoidal e hipertensão portal) |
| Vincristina | Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, neuropatia (pé/punho caído, parestesias, constipação, ptose, paresia das cordas vocais) |

Legenda: LLA, leucemia linfoblástica aguda

Fonte: Cooper et al, 2015⁷

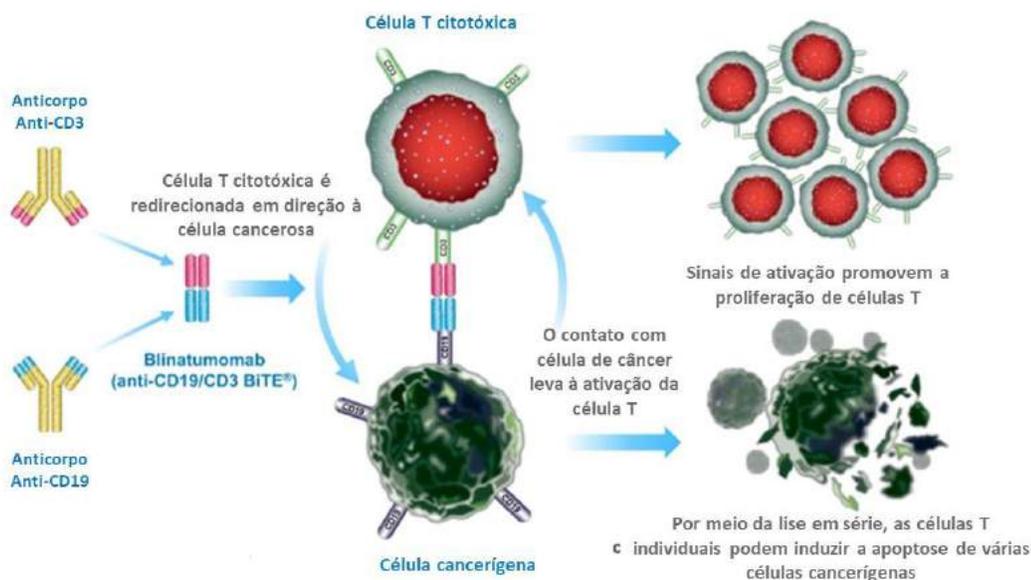
3. Administração e posição do blinatumomabe (Blincyto®) no curso do tratamento

3.1 Mecanismo de ação

O blinatumomabe (BLINCYTO®; Amgen) é um construto de anticorpo ativador de células T biespecífico (*bispecific T-cell engager*, BiTE®) que utiliza o próprio sistema imunológico do corpo para combater o câncer. Liga-se especificamente ao cluster de diferenciação (CD) 19 expresso na superfície das células da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. O blinatumomabe ativa as células T endógenas ao conectar o CD3 expresso no complexo receptor de células T com o CD19 expresso nas células B benignas e malignas. O blinatumomabe atua para mediar a formação de uma sinapse imunológica citolítica entre a célula T e a célula B maligna, desencadeando a liberação de enzimas proteolíticas que matam as células-alvo. O blinatumomabe está associado à superregulação transitória de moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias e

proliferação de células T, que juntas resultam na eliminação de células que expressam o CD19. A ação exclusiva de aproximar as células T das células B malignas com muito mais frequência do que sem o blinatumomabe aumenta em larga escala a vigilância e as atividades citotóxicas das células T do próprio paciente. A estrutura e o modo de ação do blinatumomabe são mostrados na Figura 3.

Figura 3. Mecanismo de ação do blinatumomabe



Legenda: BiTE, ativador de células T biespecífico; CD, grupo de diferenciação.

Fontes: Klinger *et al*, 2012; Hoffman *et al*, 2005; Bargou *et al*, 2008; Baeuerle *et al*, 2009.⁸¹⁻⁸⁴

3.2 Forma farmacêutica, dosagem e administração

O blinatumomabe é uma imunoterapia de agente único, formulado como pó para reconstituição para infusão intravenosa contínua (IVc) e fornecido em frascos de dose única contendo 38,5 µg de blinatumomabe (28 µg de conteúdo utilizável).⁸⁵ A infusão contínua é necessária para manter as concentrações de anticorpos em níveis terapêuticos que eliminam as células B, pois o blinatumomabe tem meia-vida curta (2,1 horas) e, portanto, é rapidamente eliminado da circulação.⁸⁵ O blinatumomabe deve ser administrado a uma taxa de fluxo constante através de uma bomba de infusão programável, bloqueável, não elastomérica e com alarme.⁸⁵ Um resumo

com informações sobre formulação farmacêutica e administração do blinatumomabe no Brasil (ANVISA) é apresentado na Tabela 7.

Tabela 7. Resumo sobre formulação farmacêutica e administração (ANVISA)

| | |
|--------------------------------|--|
| Forma farmacêutica | Para injeção: 38,5 µg de pó liofilizado em frasco de dose única para reconstituição |
| Método de administração | Infusão IVc fornecida a uma taxa de fluxo constante ao longo de 24 horas, 48 horas, 72 horas ou 96 horas através de uma bomba de infusão |
| Doses | Para doença recidivada e refratária em pacientes com peso > 45 kg, o blinatumomabe é administrado em doses de 9 µg/dia nos dias 1-7 do ciclo 1 e 28 µg/dia após. Para pacientes com peso inferior a 45 kg, a dose é calculada pela área de superfície corporal: 5 µg/m ² /dia nos dias 1-7, 15 µg/m ² /dia após. Para indicação em caso de DRM+ em pacientes com peso > 45 kg, o blinatumomabe é administrado em doses de 28 µg/dia nos dias 1-28. |
| Frequência de dosagem | Um único ciclo de tratamento consiste em infusão IVc por 28 dias, seguido por um intervalo sem tratamento de 14 dias nos ciclos 1-5 e um intervalo sem tratamento de 8 semanas nos ciclos 6-9. |
| Duração da terapia | Um curso de tratamento consiste em até 2 ciclos de blinatumomabe para indução, seguidos por 3 ciclos adicionais para consolidação e até 4 ciclos adicionais de terapia de manutenção (máximo de 9 ciclos no total), considerando doença recidivada e refratária. Para indicação em caso de DRM+, recomenda-se 1-4 ciclos com 14 dias de intervalo. |
| Ajustes de dose | A interrupção ou descontinuação do tratamento deve ser considerada em caso de toxicidades graves (grau 3) ou com ameaça à vida (grau 4), incluindo síndrome da liberação de citocina, síndrome de lise tumoral, toxicidade neurológica, enzimas hepáticas elevadas ou quaisquer outras toxicidades clinicamente relevantes. Ver a bula de blinatumomabe para mais informações, incluindo recomendações de ajuste de dose ao reiniciar o tratamento após a interrupção devido a esses eventos adversos. |
| Código ATC | Antineoplásico |

Legenda: ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ATC, sistema de classificação Anatômica, Terapêutica e Química; DRM+, doença residual mínima positiva; IVc, intravenosa contínua.

Fonte: Dados em arquivo da Amgen.⁸⁶ ANVISA (BLINCYTO: Bula do Profissional).⁸⁷

Um modelo de relação dose-resposta farmacocinética/farmacodinâmica bem caracterizado foi a base para a identificação das doses para comercialização.

3.3 Status de comercialização e indicação aprovada (ANVISA)

A Tabela 8 mostra a indicação aprovada pela ANVISA para o blinatumomabe no Brasil com relevância para esta submissão.

Tabela 8. Indicação da ANVISA para o blinatumomabe

No Brasil, o blinatumomabe está autorizado pela ANVISA para uso em:

- pacientes com LLA B derivada refratária ou recidivada
- pacientes adultos com LLA B derivada com DRM positiva que atingiram remissão completa

Legenda: ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; DRM, doença residual mínima; LLA, leucemia linfoblástica aguda.

Fonte: ANVISA

4. Revisão sistemática da literatura

4.1 Objetivo

O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar, através da evidência disponível na literatura, a eficácia e segurança do uso de blinatumomab em pacientes pediátricos com LLA de alto risco, em primeira recaída.

4.2 Metodologia

4.2.1 *Questão do estudo*

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador, desfecho), é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO

| | |
|------------------------|--|
| P (população) | Pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA), em 1ª recaída, de alto risco |
| I (intervenção) | Blinatumomab |
| C (comparador) | Quimioterapia padrão |
| O (desfecho) | SG, SLE, taxa de resposta completa (<i>complete response rate</i> - CRR), duração da remissão, qualidade de vida, EAs |

Legenda: EAs, eventos adversos; OS, sobrevida; SLE, sobrevida livre de evento.

4.2.2 *Bases de dados e estratégia de busca*

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL. A busca foi realizada no dia 9 de março de 2021. A estratégia de busca incluiu termos relacionados ao tratamento e doença de interesse, além de filtros para ECRs. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 10. Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca abrangente, incluindo apenas termos relacionados ao medicamento e a população de interesse, para identificar estudos não identificados na busca em bases de dados.

Tabela 10. Estratégias de busca completas

| Identificador | Estratégia | Hits |
|-----------------------------|--|-----------|
| MEDLINE (via PubMed) | | |
| #1 Tratamento | "blinatumomab" [Supplementary Concept] OR blinatumomab OR Blincyto OR (MT-103 antibody) OR (antibody MT-103) | 532 |
| #2 Doença | ((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma) OR (Leukemia, Acute Lymphoblastic) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia) OR (Leukemia, Lymphoblastic) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute) OR (Lymphoblastic Leukemia) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute) OR (Lymphoblastic Lymphoma) OR (Lymphocytic Leukemia, Acute) OR (Acute Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, Acute Lymphocytic) OR (Lymphoma, Lymphoblastic) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (Leukemia, Acute Lymphoid) OR (Lymphoid Leukemia, Acute) OR (Leukemia, Lymphoid, Acute) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1) OR (Lymphocytic Leukemia, L1) OR (L1 Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, L1 Lymphocytic) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1) OR (ALL, Childhood) OR (Childhood ALL) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2) OR (Lymphocytic Leukemia, L2) OR (L2 Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, L2 Lymphocytic) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma"[MeSH Terms]) | 361.050 |
| #3 Filtro ECR | ((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]) | 5.676.222 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 285 |
| Embase | | |
| #1 Tratamento | 'blinatumomab'/exp OR 'amg 103' OR 'amg103' OR 'blinatumomab' OR 'blincyto' OR 'medi 538' OR 'medi538' OR 'mt 103' OR 'mt103' | 2.058 |
| #2 Doença | 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'b-cell acute lymphoblastic leukemia' OR 't-cell acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphatic leukaemia' OR 'acute lymphatic leukemia' OR 'acute lymphoblastic leukaemia' OR 'acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphocyte leukaemia' OR 'acute lymphocyte leukemia' OR 'acute lymphocytic leukaemia' OR 'acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphoid leukaemia' OR 'acute lymphoid leukemia' OR 'leukaemia, calla-positive' OR 'leukaemia, acute lymphatic' OR 'leukaemia, acute lymphoblastic' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute, l1' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute, l2' OR 'leukaemia, mixed-cell' OR 'leukaemia, null-cell' OR 'leukemia, calla-positive' OR 'leukemia, acute lymphatic' OR 'leukemia, acute lymphoblastic' OR 'leukemia, lymphocytic, acute' OR 'leukemia, | 86.404 |

| | | |
|-------------------------|---|-----------|
| | lymphocytic, acute, I1' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, I2' OR 'leukemia, mixed-cell' OR 'leukemia, null-cell' OR 'lymphatic leukaemia, acute' OR 'lymphatic leukemia, acute' OR 'lymphoblastic leukaemia, acute' OR 'lymphoblastic leukemia, acute' OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma' OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma' OR 'precursor t-cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma' OR 'precursor t-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma' OR 'precursor cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma' OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma' | |
| #3 Filtro ECR | 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR ('randomi?ed controlled' NEXT/1 trial*) OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEAR/1 blind*) OR placebo* | 2.468.516 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 2434 |
| Cochrane CENTRAL | | |
| #1 Tratamento | Blinatumomab | 73 |
| #2 Doença | (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma) OR (Leukemia, Acute Lymphoblastic) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia) OR (Leukemia, Lymphoblastic) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute) OR (Lymphoblastic Leukemia) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute) OR (Lymphoblastic Lymphoma) OR (Lymphocytic Leukemia, Acute) OR (Acute Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, Acute Lymphocytic) OR (Lymphoma, Lymphoblastic) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (Leukemia, Acute Lymphoid) OR (Lymphoid Leukemia, Acute) OR (Leukemia, Lymphoid, Acute) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1) OR (Lymphocytic Leukemia, L1) OR (L1 Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, L1 Lymphocytic) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1) OR (ALL, Childhood) OR (Childhood ALL) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2) OR (Lymphocytic Leukemia, L2) OR (L2 Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, L2 Lymphocytic) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive) OR MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees | 10.024 |
| #3 | #1 AND #2 | 71 |
| #4 Filtro ECR | #3, filtro automático "Trials" | 70 |

ECR: ensaio clínico randomizado

4.2.3 ***Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos***

Os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo.

Os critérios de inclusão foram: ECR fase III, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso, avaliando a eficácia e segurança de blinatumomab em comparação a quimioterapia convencional, em crianças ou adolescentes com LLA de linhagem B recidivada ou refratária, em primeira recaída, de alto risco. Não foram realizadas restrições relacionadas à linguagem, data ou formato (resumo de congresso ou texto completo) de publicação.

Os artigos incluídos são descritos de maneira narrativa. Não foi possível conduzir metanálise devido à heterogeneidade dos estudos localizados (um deles comparado ao bloco 2 de quimioterapia convencional, e o outro ao bloco 3).

4.2.4 ***Avaliação da qualidade da evidência***

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos de fase III incluídos foi realizada utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*), versão 2.0.⁸⁸ A avaliação da qualidade da evidência foi realizada através da metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).⁸⁹

4.3 **Resultados**

4.3.1 ***Inclusão de estudos***

A Figura 4 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas 573 referências, das quais 64 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Foram identificados dois ensaios clínicos fase III (estudo 20120215 e estudo AALL 1331).⁹⁰⁻¹⁰¹

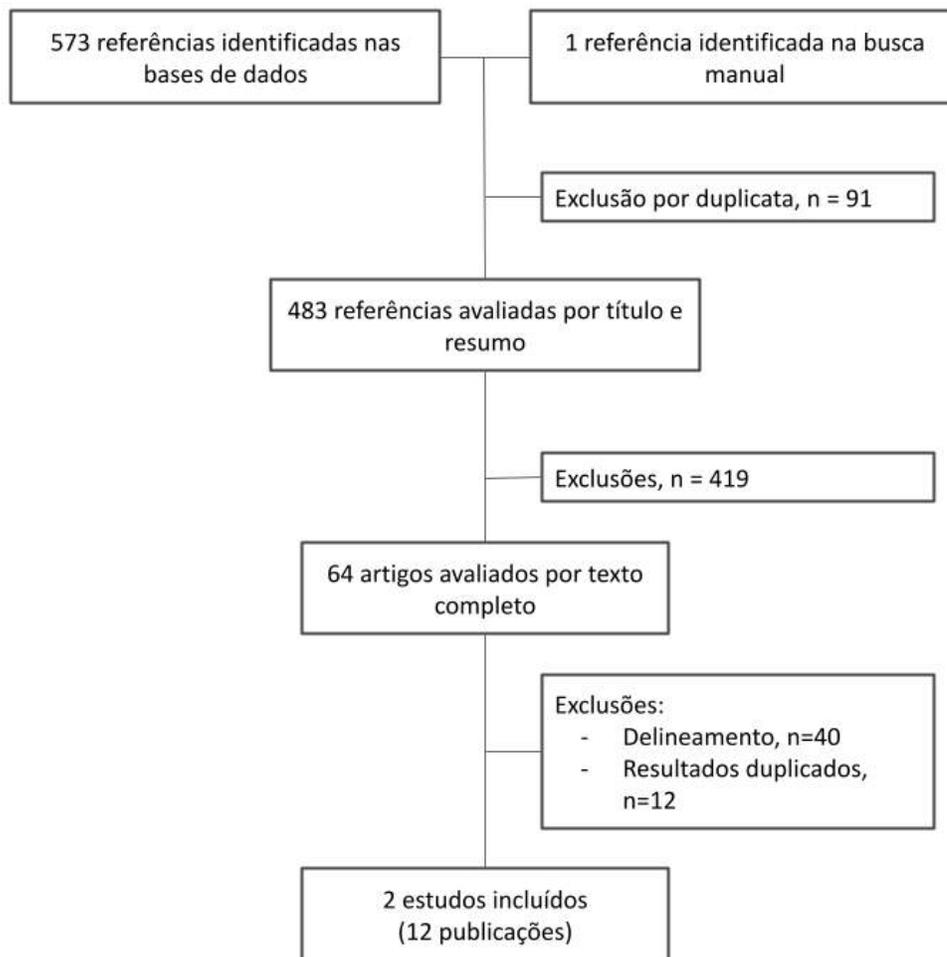


Figura 4. Fluxograma de seleção de ensaios clínicos randomizados.

4.3.2 **Descrição dos estudos incluídos**

4.3.2.1 *Ensaios clínicos fase III*

Só existem, até o momento desta submissão, dois ensaios clínicos randomizados que comparam o tratamento da LLA recidivada somente com quimioterapia *versus* com a quimioterapia seguida de blinatumomabe. Descreveremos a seguir estes dois ensaios.

4.3.2.1.1 Estudo 20120215

Distribuição dos pacientes e características basais

No total, 121 pacientes foram avaliados (Figura 5), dos quais 108 foram incluídos e randomizados (54 para o braço HC3 e 54 para o braço blinatumomabe) e compõem o conjunto completo de análise (*full analysis set*, FAS). Dos 108 pacientes, 105 (51 no braço HC3 e 54 no braço blinatumomabe) receberam o tratamento (isto é, o conjunto de análise de segurança/*safety analysis set*, SAS) e 56 pacientes (26 no braço HC3 e 30 no braço blinatumomabe) não tiveram nenhum desvio de protocolo importante que pudesse ter impacto na avaliação de eficácia (26 no braço HC3 e 30 no braço blinatumomabe), sendo incluídos na análise por protocolo.

Os pacientes elegíveis receberam terapia de indução e dois blocos de consolidação de um destes protocolos: IntReALL HR 2010, ALL-REZ BFM 2002, ALL R3, COOPRALL ou AIEOP ALL REC 2003, a critério do investigador. A randomização ocorreu antes do terceiro bloco de consolidação, em que os pacientes receberam blinatumomabe (15 mcg/m²/d durante 4 semanas por injeção intravenosa contínua) ou quimioterapia de acordo com o protocolo IntReALL HR 2010.

Todos os pacientes incluídos apresentaram avaliação de DRM; 86 pacientes foram submetidos a TCTH-alo enquanto estavam em remissão (38 no braço HC3 e 48 no braço blinatumomabe; conjunto de análise do TCTH), sem apresentar eventos antes do transplante na análise de SLE, e 49 pacientes do braço blinatumomabe foram incluídos na análise farmacocinética.

Em 17 de julho de 2019 (*cut-off date*), 99 pacientes (91,7% dos 105 tratados) haviam completado o estudo (49 no braço HC3 e 50 no braço blinatumomabe); 2 pacientes (1,9%) ainda estavam recebendo o tratamento (nenhum no braço HC3 e 2 no braço blinatumomabe); e 4 pacientes (3,7%) descontinuaram o estudo (2 no braço HC3 e 2 no braço blinatumomabe). Setenta e cinco pacientes (69,4%) seguiam no estudo (32 no braço HC3 e 43 no braço blinatumomabe) e 33 pacientes (30,6%) haviam descontinuado (22 no braço HC3 e 11 no braço blinatumomabe). A razão mais frequente para descontinuação foi o óbito [24 no total (22,2%), sendo 16 no braço HC3 e 8 no braço blinatumomabe].

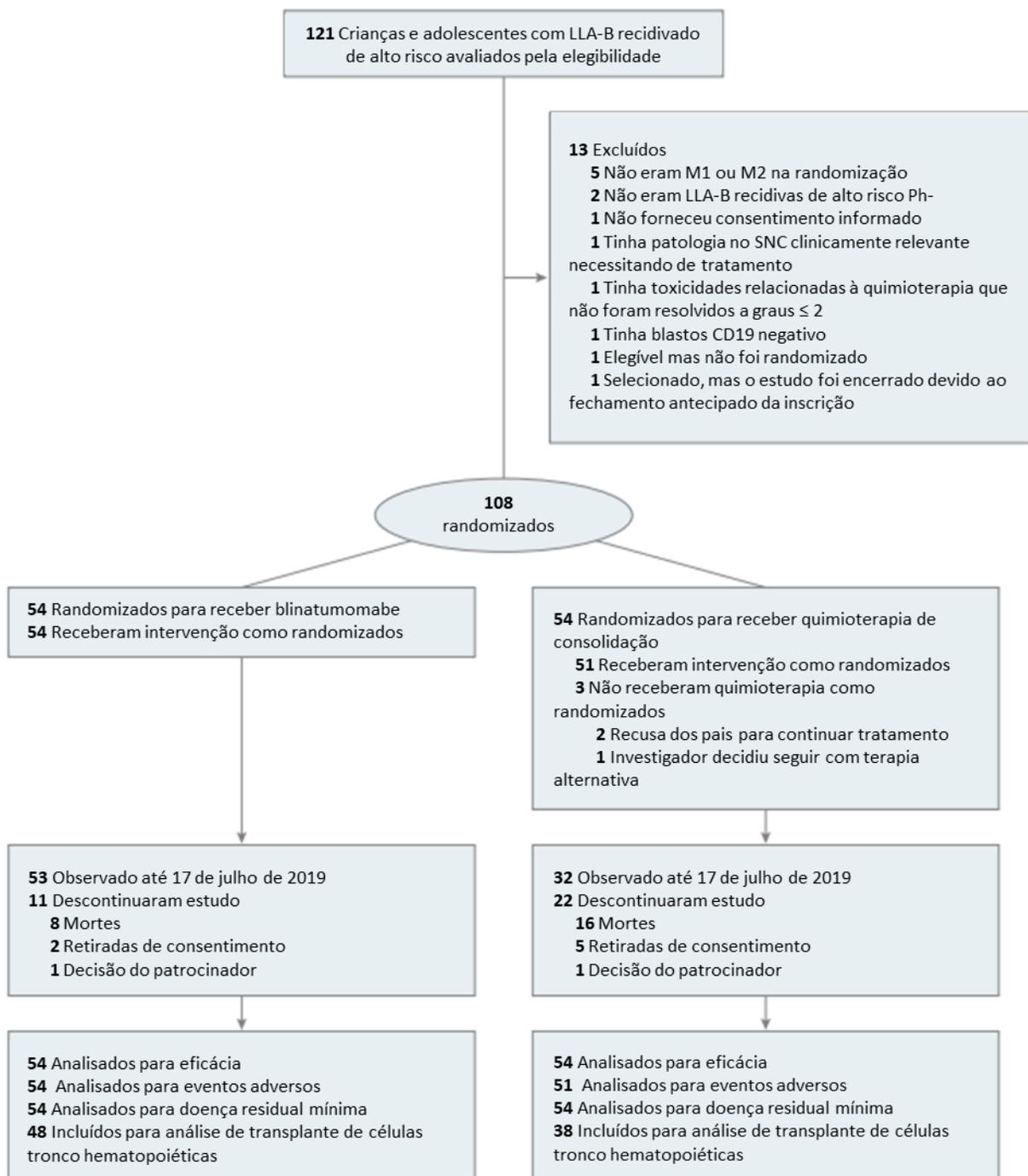


Figura 5. Distribuição dos pacientes do estudo 20120215 (CONSORT)

As características basais dos pacientes podem ser observadas na Tabela 11. De modo geral, as características demográficas foram equilibradas entre os braços do estudo e similares entre os grupos que compuseram as diferentes análises. A mediana (intervalo) de idade foi de 5,0 (1 a 17) anos e o grupo etário mais prevalente foi de 1 a 9 anos (71,3%). Características basais

importantes referentes à doença, incluindo citogenética favorável e desfavorável, tempo decorrido do diagnóstico à recidiva, status da doença extramedular na recidiva, carga de doença na medula óssea, contagens de DRM e de leucócitos, foram semelhantes entre os dois grupos de pacientes analisados e equilibrados entre os braços de tratamento. Há desequilíbrio no sexo (15% a mais de homens no blinatumomabe), ainda que sem significância estatística no teste exato de Fisher ($p = 0,17$).

Tabela 11. Dados demográficos basais e características dos pacientes randomizados no estudo 20120215.

| Característica basal | HC3 (n = 54) | Blinatumomabe (n = 54) | Total (N = 108) |
|--|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Sexo - n (%) | | | |
| Masculino | 22 (40,7) | 30 (55,6) | 52 (48,1) |
| Feminino | 32 (59,3) | 24 (44,4) | 56 (51,9) |
| Idade (anos) | | | |
| Média (DP) | 6,7 (4,4) | 7,3 (4,4) | 7,0 (4,4) |
| Mediana (mín, máx) | 5,0 (3,0 a 10,0) | 6,0 (4,0 a 11,0) | 5,0 (4,0 a 10,5) |
| Grupo etário - n (%) | | | |
| < 1 ano | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 1 a 9 anos | 38 (70,4) | 39 (72,2) | 77 (71,3) |
| 10 a 18 anos | 16 (29,6) | 15 (27,8) | 31 (28,7) |
| Ocorrência de qualquer anomalia genética - n (%) | | | |
| Não | 29 (53,7) | 34 (63,0) | 63 (58,3) |
| Sim | 25 (46,3) | 20 (37,0) | 45 (41,7) |
| Doença extramedular - n (%) | | | |
| No diagnóstico primário | | | |
| Não | 48 (88,9) | 49 (90,7) | 97 (89,8) |
| Sim | 5 (9,3) | 4 (7,4) | 9 (8,3) |
| Dado ausente | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 2 (1,9) |
| Na recidiva | | | |
| Não | 40 (74,1) | 44 (81,5) | 84 (77,8) |

| | | | |
|--|-----------|------------|------------|
| Sim | 14 (25,9) | 10 (18,5) | 24 (22,2) |
| Localização ^a | | | |
| SNC | 11 (20,4) | 11 (20,4) | 22 (20,4) |
| Testículo | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 2 (1,9) |
| Outro | 3 (5,6) | 1 (1,9) | 4 (3,7) |
| Citomorfologia da medula no momento da recidiva - n (%) ^b | | | |
| M0 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| M1 | 51 (94,4) | 54 (100,0) | 105 (97,2) |
| M2 | 2 (3,7) | 0 (0,0) | 2 (1,9) |
| M3 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Não avaliável | 1 (1,9) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Tempo do primeiro diagnóstico à recidiva (meses) - n (%) | | | |
| < 18 meses | 22 (40,7) | 19 (35,2) | 41 (38,0) |
| ≥ 18 meses e ≤ 30 meses | 28 (51,9) | 32 (59,3) | 60 (55,6) |
| > 30 meses | 4 (7,4) | 3 (5,6) | 7 (6,5) |
| Escala de performance de Karnofsky - n (%) | | | |
| 100% | 1 (1,9) | 4 (7,4) | 5 (4,6) |
| 90% | 2 (3,7) | 0 (0,0) | 2 (1,9) |
| 70% | 0 (0,0) | 1 (1,9) | 1 (0,9) |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; SNC, sistema nervoso central.

^a A localização da doença extramedular foi coletada quando houve presença de doença extramedular no diagnóstico inicial ou na recidiva. Se a localização no diagnóstico inicial foi diferente da recidiva, foi considerada a localização da recidiva.

^b M0: Aspirado ou biópsia de medula óssea por amostragem representativa com < 5% de blastos, com celularidade muito baixa e sem regeneração da hematopoiese. M1: Aspirado ou biópsia de medula óssea por amostragem representativa com < 5% de blastos, com celularidade satisfatória e com regeneração da hematopoiese. M2: Aspirado ou biópsia de medula óssea por amostragem representativa com ≥ 5% e < 25% de blastos. M3: Aspirado ou biópsia de medula óssea por amostragem representativa com ≥ 25% de blastos.

Fonte: ¹⁰²

Eficácia

Sobrevida livre de eventos (desfecho primário, FAS)

Na data de corte de 17 de julho de 2019, a mediana do tempo de acompanhamento para SLE foi de 22,4 [intervalo interquartil (IIQ) 26,1; 8,1 a 34,2] meses. A incidência de eventos foi de 57,4% no braço HC3 versus 31,5% no braço blinatumomabe, com melhores resultados no braço blinatumomabe quando comparado com o braço HC3 ($p < 0,001$ pelo teste de *log-rank* estratificado).

No modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado, o *hazard ratio* (HR) da SLE foi de 0,33 [intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,18 a 0,61], indicando uma redução de risco de recidiva ou morte de 67% no braço blinatumomabe. A mediana da SLE foi de 7,7 meses (IC95%: 4,5 a 12,7 meses) no braço HC3 e não foi atingida no braço blinatumomabe [IC95%: 24,5 meses a não estimável (NE)]. O gráfico de Kaplan-Meier comparando a SLE entre os braços de tratamento é apresentado na Figura 6. A estimativa de Kaplan-Meier para a taxa de SLE foi de 66,2% (IC95% 50,1% a 78,2%) no grupo blinatumomabe e de 27,1% (IC95% 13,2% a 43,0%) no grupo HC3 em 24 meses. Esses dados de SLE levaram o comitê de monitoramento de dados a recomendar a suspensão do recrutamento devido à eficácia encontrada, embora a fase de seguimento dos casos ainda estivesse em andamento.

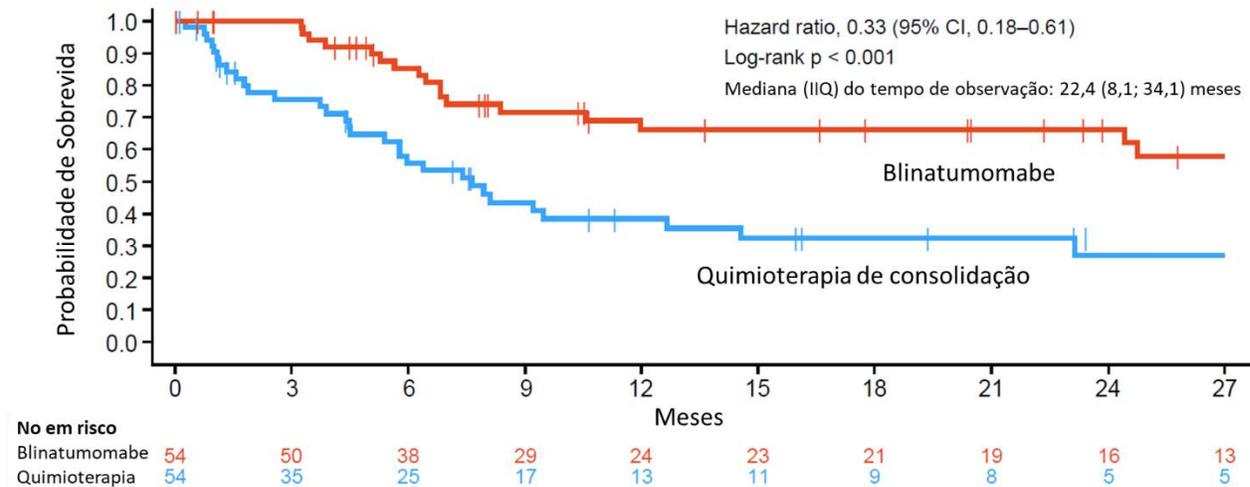


Figura 6. Kaplan-Meier para sobrevivida livre de eventos (FAS).

Legenda: FAS, conjunto completo de análise; IIQ, intervalo interquartil.

Censura indicada pela barra vertical.

Data de corte dos dados: 17 de julho de 2019.

Fonte: ¹⁰³

Sobrevida global (principal desfecho secundário)

Na data de corte de 17 de julho de 2019, a mediana do tempo de acompanhamento para SG foi de 19,5 (*range* de 0,1 a 44,1) meses. A incidência de óbito foi de 29,6% no braço HC3 versus 14,8% no braço blinatumomabe, com HR para SG de 0,43 (IC95%: 0,18 a 1,01, Figura 7). A estimativa de Kaplan-Meier para sobrevida em 36 meses foi de 55,8% (IC95%: 36,9 a 71,0) no braço HC3 e de 81,1% (IC95%: 65,5 a 90,2) no braço blinatumomabe.

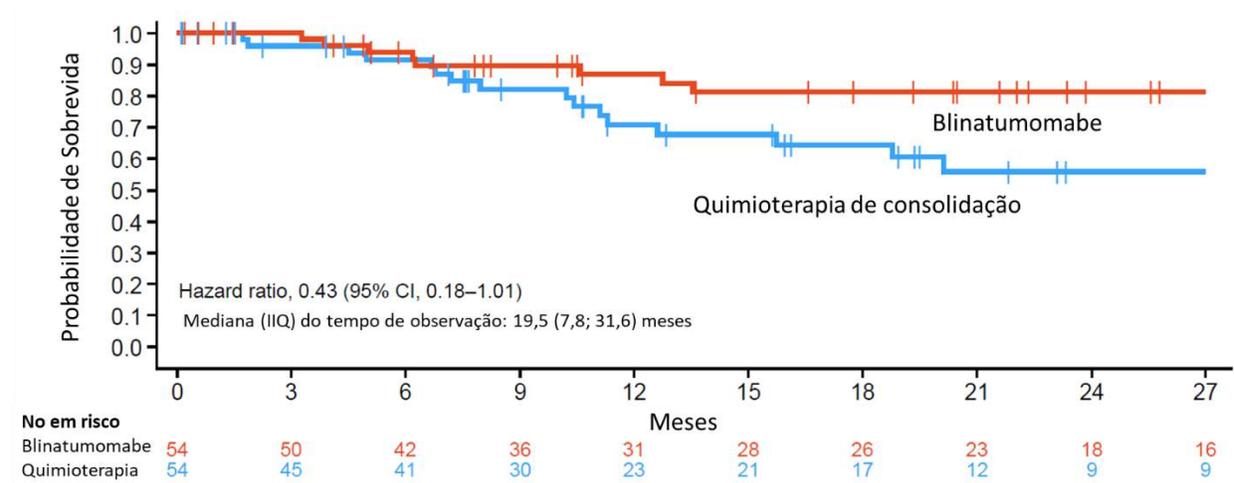


Figura 7. Kaplan-Meier para sobrevida global

Legenda: CI, intervalo de confiança; FAS, conjunto completo de análise; IIR, intervalo interquartil.

Censura indicada pela barra vertical.

Data de corte dos dados: 17 de julho de 2019.

Fonte: ¹⁰³

Em resposta a uma solicitação da European Medicines Agency (EMA), foi realizada uma segunda análise interina de SG (fora do protocolo). Em uma nova data de corte, 14 de setembro de 2020, a incidência de óbito foi de 40,4% no braço HC3 e de 16,7% no braço blinatumomabe; o valor de *p* nominal no teste de *log-rank* estratificado foi de 0,003. No modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado, o HR da SG foi de 0,33 (IC95% 0,15 a 0,72) ¹⁵³. A mediana da SG não foi alcançada em nenhum dos braços. Um gráfico de Kaplan-Meier comparando SG entre os braços de tratamento é apresentado na Figura 8. A estimativa de Kaplan-Meier para sobrevida em 36 meses foi de 82,2% (IC95% 68,5 a 90,3) no braço blinatumomabe e de 51,9% (IC95% 36,6 a 65,1) no braço HC3.

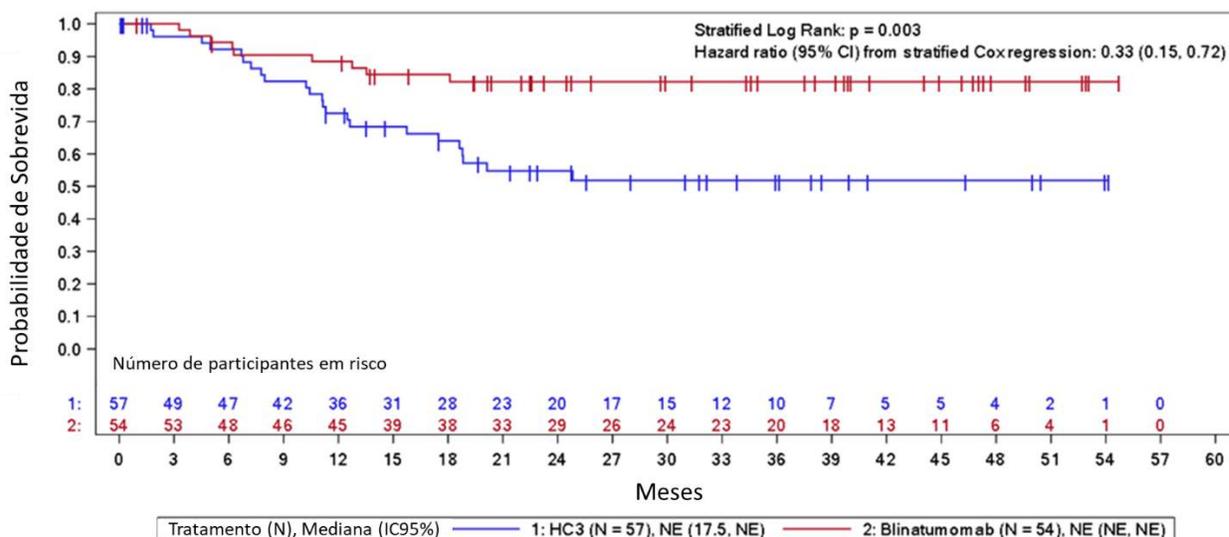


Figura 8. Kaplan-Meier para sobrevida global (FAS) no corte de dados solicitado pelo EMA com mais de 30 meses de acompanhamento

CI, intervalo de confiança; FAS, conjunto completo de análise; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; N, número de pacientes; NE, não estimável. Censura indicada pela barra vertical. Data de corte dos dados: 14 de setembro de 2019.

Fonte: Dados da Amgen em arquivo.

Resposta da DRM (desfecho secundário, conjunto avaliável de DRM)

A proporção de pacientes que tiveram negativação da DRM, definida como menos de 10^{-4} blastos em aspirado de medula óssea dentro de 29 dias após o início do tratamento, foi avaliada por reação em cadeia da polimerase (PCR) e citometria de fluxo. A negatividade da DRM por PCR foi observada em 90% dos pacientes (44 de 49) no grupo blinatumomabe e em 54% dos pacientes (26 de 48) no grupo HC3 [redução absoluta do risco: 35,6% (IC95% 15,6% a 52,5%); Tabela 12]. No subgrupo de pacientes que já estavam com DRM negativa no início do estudo, a maioria permaneceu com DRM negativa em ambos os grupos, com 85% no grupo blinatumomabe e 87% no grupo HC3. No subgrupo de pacientes com DRM detectável no início do estudo ($\geq 10^{-4}$), o grupo tratado com blinatumomabe apresentou negativação da DRM em 93% dos pacientes (27 de 29) versus 24% nos pacientes (6 de 25) do grupo HC3 [redução absoluta do risco: 69,1% (IC95% 45,4% a 85,5%)]. A negatividade da DRM avaliada por citometria de fluxo foi comparável à avaliada por PCR, sendo observada em um maior número de pacientes do grupo blinatumomabe, em comparação ao grupo HC3 [90,6% (48 de 53) vs. 60,4% (32 de 53)].

Tabela 12. Negativação da DRM segundo seu status no início do estudo (conjunto avaliável de DRM^a).

| Status da DRM no início do estudo ^a | Nº remissão com blinatumomabe/Nº total avaliável (%) | Nº remissão com HC3/Nº total avaliável (%) | Redução absoluta do risco (IC 95%) |
|--|--|--|------------------------------------|
| DRM negativa | 17/20 (85) | 20/23 (87) | -2,0 (-31,2 a 28,0) |
| DRM positiva | 27/29 (93) | 6/25 (24) | 69,1 (45,4 a 85,5) |
| Total | 44/49 (90) | 26/48 (54) | 35,6 (15,6 a 52,5) |

^a Para o status da DRM no início do estudo, caso estivessem disponíveis valores de PCR e de citometria de fluxo, foi utilizado o valor de PCR para DRM por ser um método mais sensível.

DRM, doença residual mínima; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; PCR, reação em cadeia da polimerase.

Fonte: ¹⁰³

TCTH-alo (desfecho secundário, FAS)

Como os pacientes que participaram deste ensaio clínico eram de alto risco, a intenção era que todos que atingissem 2RCC fossem submetidos a TCTH-alo enquanto estavam em 2RCC. Quarenta e oito pacientes (88,9%) do grupo blinatumomabe e 38 pacientes (70,4%) do grupo HC3 foram submetidos a TCTH-alo enquanto estavam em 2RCC. Desses pacientes, 56,3% do grupo blinatumomabe e 47,4% do grupo HC3 receberam irradiação corporal total como parte do regime de condicionamento; 8,3% dos pacientes (4 de 48) do grupo blinatumomabe e 10,5% dos pacientes (4 de 38) do grupo HC3 tiveram óbito relacionado ao transplante. Três de 48 pacientes (6,3%) do grupo blinatumomabe e 8 de 38 pacientes (21,1%) do grupo HC3 morreram após o TCTH-alo devido a recidiva. A estimativa de Kaplan-Meier para mortalidade em 100 dias após o TCTH-alo foi de 5,6% (IC95% 1,4% a 0,5%) para o grupo HC3 e de 4,2% (IC95% 1,1% a 15,6%) para o grupo blinatumomabe. A mediana do tempo até o óbito avaliada com Kaplan-Meier não foi alcançada em ambos os grupos. Ou seja, uma maior proporção de pacientes que utilizaram blinatumomabe chegou ao TCTH-alo, seu uso não modificou a mortalidade associada ao procedimento (TCTH-alo) e a morte por recidiva após o TCTH-alo foi reduzida de 21% com quimioterapia para 6% com quimioterapia seguida de blinatumomabe.

Incidência cumulativa de recidiva desde a randomização (desfecho secundário, FAS)

Foi diagnosticada recidiva, desde a randomização até a recidiva/data da censura, em 13 de 54 pacientes (24,1%) no braço blinatumomabe e em 29 de 54 pacientes (53,7%) no braço HC3.

No modelo de riscos proporcionais de Cox, o HR estratificada para recidiva foi de 0,24 (IC95% 0,13 a 0,46, Figura 9), e as incidências foram de 24,9% (IC95% 13,2% a 38,5%) no braço blinatumomabe e de 70,8% (IC95% 50,7%; 83,9%) no braço HC3 em 24 meses.

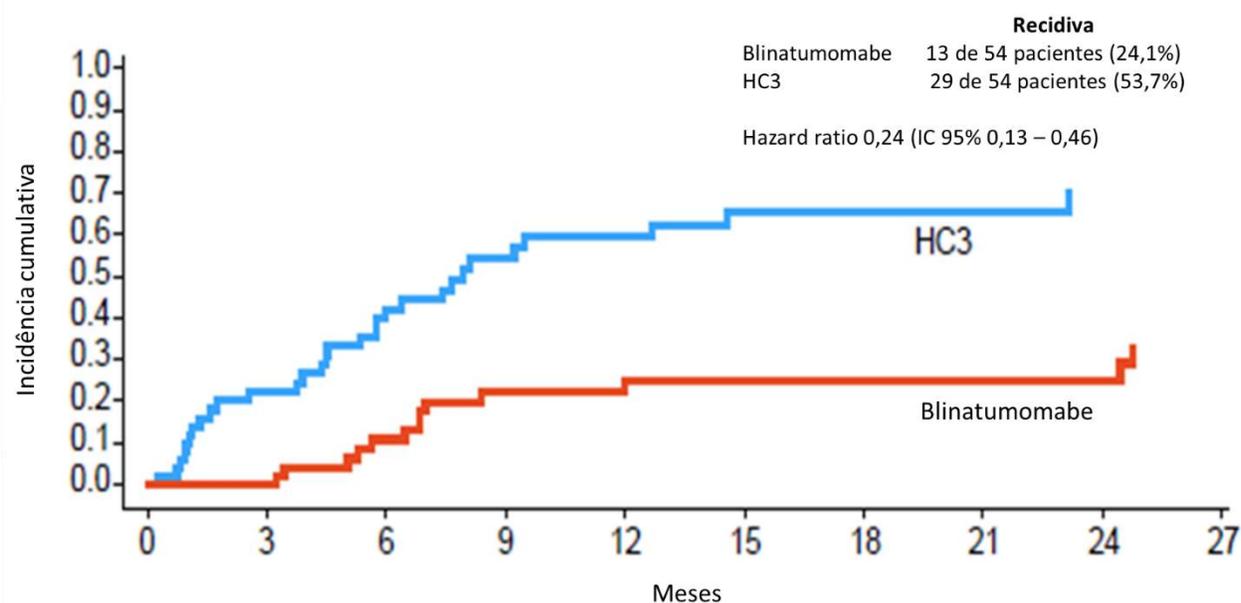


Figura 9. Kaplan-Meier para incidência cumulativa de recidiva (FAS).

Legenda: FAS, conjunto completo de análise; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3.

Fonte: Locatelli et al, 2021.¹⁰³

Análise de subgrupos

Não foi observada influência dos subgrupos nas análises para o desfecho primário de sobrevida livre de eventos (recidiva ou morte), indicando que o efeito do tratamento com blinatumomabe foi consistente nos subgrupos avaliados (Figura 10). Todas as estimativas de HR nos subgrupos foram menores do que 1 e apresentaram a direção favorável ao tratamento com blinatumomabe.

Entre os pacientes com recidiva muito precoce (< 18 meses do diagnóstico inicial à recidiva), 6 de 19 pacientes (31,6%) apresentaram eventos no grupo blinatumomabe e 14 de 22 (63,6%) no grupo HC3 (HR 0,21; IC95% 0,07 a 0,59). Foi observada uma menor frequência de eventos em pacientes tratados com blinatumomabe do que naqueles que receberam HC3, independentemente do nível de DRM detectado no final da indução ou antes do início do tratamento.

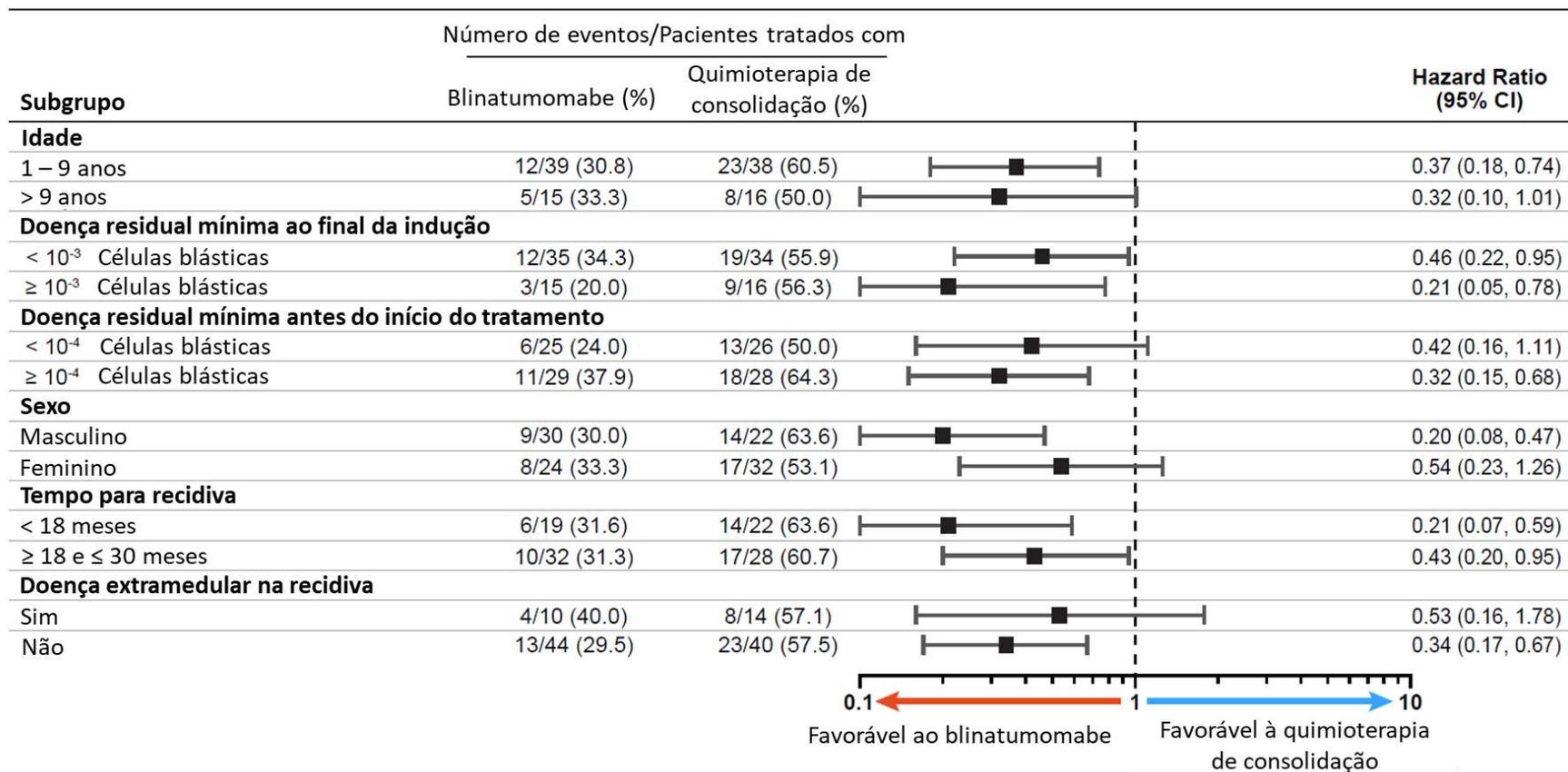


Figura 10. Resultados nos subgrupos avaliados para a sobrevida livre de eventos.

Observação: Um modelo de regressão de Cox foi utilizado para avaliar interação por subgrupo. Os subgrupos incluíram idade (1-9 anos vs. > 9 anos), doença residual mínima no final da indução (< 10⁻³ vs. ≥ 10⁻³ células blásticas), doença residual mínima antes do início do tratamento (< 10⁻⁴ vs. ≥ 10⁻⁴ células blásticas), sexo (masculino vs. feminino), tempo até a recidiva (< 18 meses vs. ≥ 18 e ≤ 30 meses) e doença extramedular na recidiva (sim vs. não). Os efeitos do tratamento foram descritos por HR e IC95%, estimado através de modelo de regressão de Cox estratificado.

Fonte: Locatelli et al, 2021.¹⁰³

Segurança

Panorama dos eventos adversos (SAS)

Foram considerados os eventos adversos (EAs) desde o início da terapia até 90 dias após o TCTH-alo ou 30 dias para pacientes que não receberam o TCTH-alo. Como esperado na terapia de reindução de leucemia recidivada, foram relatados EAs em todos os pacientes (54 de 54) no grupo blinatumomabe e em 96,1% dos pacientes (49 de 51) no grupo HC3 (Tabela 13). Não foram relatados EAs fatais. No grupo blinatumomabe, os EAs com incidência $\geq 25\%$ foram pirexia (81,5%, 44 de 54), náusea (40,7%, 22 de 54; 1 apresentou grau ≥ 3), cefaleia (35,2%, 19 de 54), estomatite (35,2%, 19 de 54; durante a terapia de condicionamento para TCTH-alo) e vômito (29,6%, 16 de 54, todos grau ≤ 2). No grupo HC3, os EAs com incidência $\geq 25\%$ foram estomatite (57,4%; 31 de 51), anemia (45,1%, 23 de 51), trombocitopenia (39,2%; 20 de 51), neutropenia (35,3%; 18 de 51) e neutropenia febril (25,5%; 13 de 51).

A incidência de EAs de grau ≥ 3 foi de 57,4% (31 de 54) no grupo blinatumomabe e de 82,4% (42 de 51) no grupo HC3 (Tabela 13). Os EAs com grau ≥ 3 com incidência $\geq 10\%$ foram trombocitopenia (18,5%; 10 de 54), estomatite (18,5%; 10 de 54), neutropenia (16,7%; 9 de 54) e anemia (14,8%; 8 de 54) no grupo blinatumomabe. Já no grupo HC3 foram anemia (41,2%; 21 de 51), trombocitopenia (35,3%; 18 de 51), neutropenia (31,4%; 16 de 51) estomatite (31,4%; 16 de 51), neutropenia febril (25,5%; 13 de 51) e enzimas hepáticas elevadas (17,6%, 9 de 51). Foram relatados EAs que levaram à descontinuação do tratamento em 2 pacientes (3,7%; 1 distúrbio do sistema nervoso de grau 3, 1 convulsão de grau 4) do grupo blinatumomabe e nenhum do grupo HC3.

A incidência de EAs graves (EAGs) foi de 24,1% no grupo blinatumomabe e 43,1% no grupo HC3. Os EAGs mais frequentemente relatados foram sintoma neurológico (3,7%; 2 de 54) e convulsão (3,7%; 2 de 54) no grupo blinatumomabe e neutropenia febril (17,6%; 9 de 51) no grupo HC3.

As incidências de neutropenia de grau ≥ 3 e neutropenia febril no grupo blinatumomabe foram de 16,7% e 3,7%, respectivamente e no grupo HC3, 31,4% e 25,5%, respectivamente. Dez pacientes (18,5%) alocados para receber blinatumomabe apresentaram infecções de grau ≥ 3 ; em 7 pacientes, as infecções ocorreram após o regime preparatório para TCTH-alo; 9,8% (5 de 51) dos pacientes que receberam quimioterapia de consolidação desenvolveram infecções de grau ≥ 3 .

A incidência de eventos neurológicos foi 48,1% no grupo blinatumomabe e 29,4% no grupo HC3; 3 pacientes do grupo blinatumomabe e 1 paciente do grupo HC3 apresentaram eventos

neuroológicos de grau 3 ou 4. Dois pacientes do grupo blinatumomabe e 1 paciente do grupo HC3 apresentaram síndrome da liberação de citocina (SLC), mas nenhum caso com grau \geq 3.

Tabela 13. Número de pacientes com eventos adversos no estudo 20120215 (SAS).

| | Blinatumomabe (N = 54) Nº de pacientes (%) | HC3 (N = 51) Nº de pacientes (%) |
|--|---|---|
| Qualquer EA (incluindo EAGs) | 54 (100,0) | 49 (96,1) |
| Qualquer EAG ^b | 13 (24,1) | 22 (43,1) |
| EAs resultantes na descontinuação do tratamento | 2 (3,7) | 0 (0,0) |
| EA de grau \geq 3 | 31 (57,4) | 42 (82,4) |
| EA de grau \geq 3 em pelo menos 3% dos pacientes de cada grupo | 31 (57,4) | 42 (82,4) |
| Trombocitopenia ^c | 10 (18,5) | 18 (35,3) |
| Estomatite ^d | 10 (18,5) | 16 (31,4) |
| Neutropenia ^e | 9 (16,7) | 16 (31,4) |
| Anemia | 8 (14,8) | 21 (41,2) |
| Leucopenia ^f | 4 (7,4) | 4 (7,8) |
| Pirexia | 3 (5,6) | 0 (0,0) |
| Enzimas hepáticas elevadas ^g | 3 (5,6) | 9 (17,6) |
| Citopenia ^h | 0 (0,0) | 2 (3,9) |
| Aplasia | 2 (3,7) | 4 (7,8) |
| Neutropenia febril | 2 (3,7) | 13 (25,5) |
| Hipotensão | 2 (3,7) | 1 (2,0) |
| Hipopotassemia | 1 (1,9) | 2 (3,9) |
| Epistaxe | 0 (0,0) | 3 (5,9) |
| Hepatotoxicidade não especificada de outra forma | 0 (0,0) | 2 (3,9) |

Legenda: EA, evento adverso; EAG, evento adverso grave; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SAS, conjunto de análise de segurança.

^a Os EAs foram codificados com o MedDRA, versão 22.1, e classificados de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do National Cancer Institute, v4.03. Pacientes que apresentaram mais de um episódio do mesmo evento foram contabilizados apenas uma vez, sendo considerado o pior grau.

^b EAGs incluem eventos fatais ou ameaçadores à vida; eventos com necessidade de hospitalização ou hospitalização prolongada; causadores de deficiência ou incapacidade, anomalia congênita ou defeito congênito; ou outros eventos clinicamente significativos, conforme determinado pelo investigador. Não foram relatados EAs fatais em ambos os grupos. Os critérios de gravidade foram definidos por regulamentações. A classificação da gravidade foi realizada a partir de escala predefinida. Embora haja alguma sobreposição entre a escala de gravidade e as classificações (por exemplo, grau 5 e eventos fatais), os termos não devem ser interpretados como sinônimos.

^c EAs para os termos preferenciais do MedDRA "trombocitopenia" e "contagem de plaquetas diminuída".

^d EAs para os termos preferenciais do MedDRA "estomatite" e "inflamação da mucosa"; ocorridos após a conclusão do tratamento com blinatumomabe e considerados não relacionados ao tratamento com blinatumomabe.

^e EAs para os termos preferenciais do MedDRA "neutropenia" e "contagem de neutrófilos diminuída".

^f EAs para os termos preferenciais do MedDRA "leucopenia" e "contagem de leucócitos diminuída".

^g Alanina-aminotransferase aumentada, aspartato-aminotransferase aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada e/ou hipertransaminasemia.

^h Um paciente apresentou pancitopenia, e um paciente apresentou citopenia em 2 linhagens celulares.

Fonte: Locatelli et al, 2021.¹⁰³

Maiores detalhes sobre os desfechos de segurança avaliados no estudo 20120215 (EAs > 5%, EAGs, eventos neurológicos) podem ser encontrados no Apêndice 9.1 (Tabela 47).

4.3.2.1.2 Estudo Children's Oncology Group (COG) AALL1331

A randomização do estudo iniciou em janeiro de 2015, tendo uma análise interina planejada em setembro de 2019, considerando a data limite de 30 de junho de 2019, quando 61% dos eventos haviam ocorrido (80 de 131). Nesse momento, o comitê de monitoramento recomendou que o recrutamento fosse interrompido devido ao benefício clínico observado no braço experimental, com blinatumomabe.

Distribuição dos pacientes e características basais

Após um ciclo de quimioterapia, os pacientes foram distribuídos, aleatoriamente, em dois grupos: o primeiro recebeu dois ciclos de infusões contínuas de blinatumomabe durante 28 dias cada, 15 mcg/m²/dia, separados por um intervalo de uma semana sem tratamento; o segundo grupo recebeu dois ciclos de quimioterapia de 28 dias cada, baseados no protocolo UKALLR3 trial⁴. Foram randomizados 214 pacientes (planejado: 220) de alto risco/risco intermediário (AR/RI), sendo 107 para cada grupo. Seis pacientes randomizados após 30 de junho de 2019 (4 no braço quimioterapia e 2 no braço blinatumomabe) foram excluídos das análises, uma vez que a terapia pós-randomização foi impactada pelo encerramento precoce da randomização (permitindo "cruzamento" de pacientes do braço quimioterapia para receberem blinatumomabe). Assim, a análise final incluiu 208 pacientes randomizados (103 no braço quimioterapia; 105 no braço blinatumomabe). A distribuição dos pacientes pode ser observada na Figura 11. Na

Tabela 14, pode-se observar que apenas 14–18% dos pacientes apresentavam idade ≥ 18 anos e mais da metade em cada grupo tinham entre 1 e 9 anos, o que demonstra a inclusão de uma população de pacientes pediátricos, adolescentes e adultos jovens na amostra. As características basais estavam equilibradas entre os dois braços do estudo (

Tabela 14).

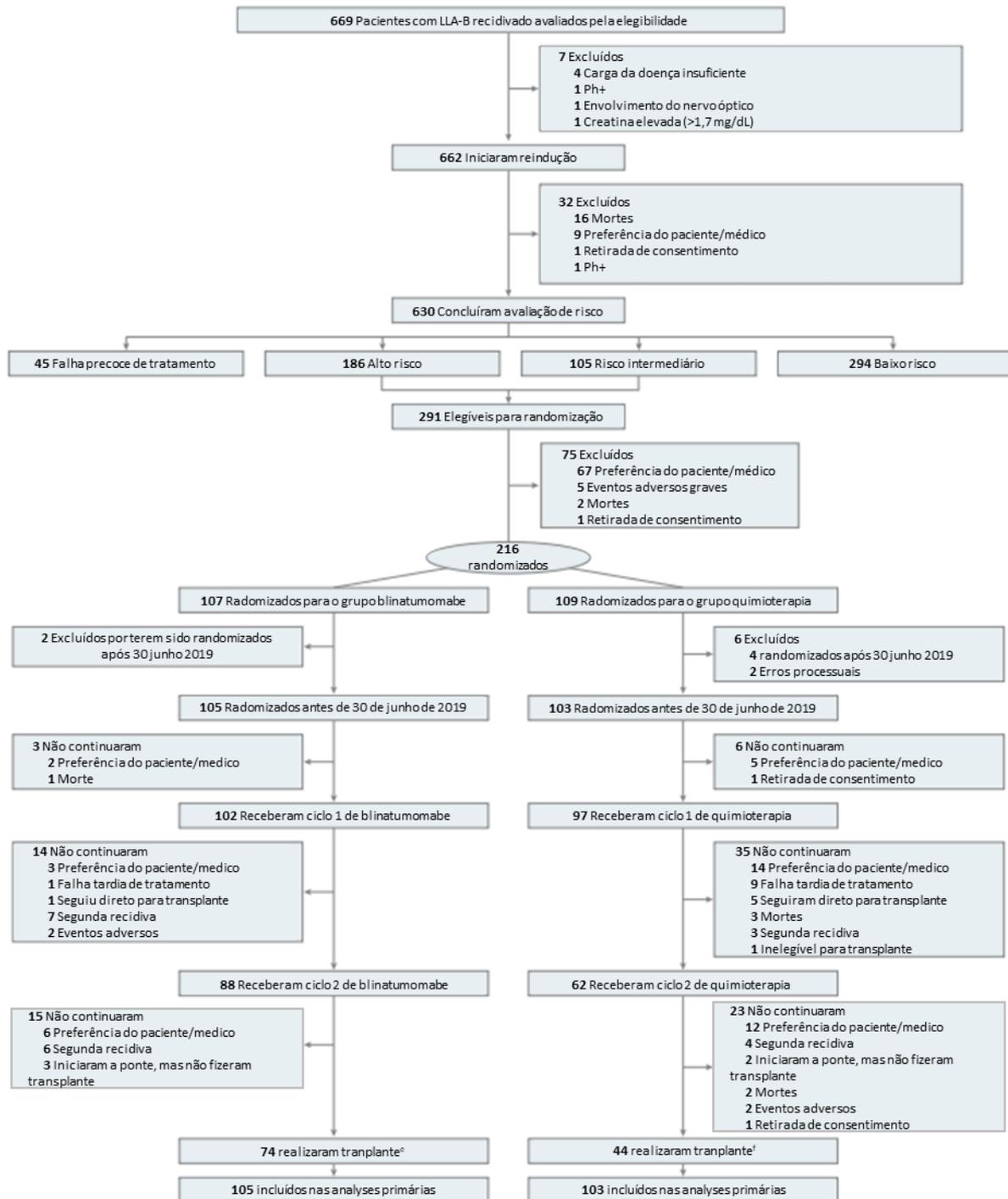


Figura 11. Fluxo de seleção e inclusão de pacientes no estudo COG AALL1331.



Tabela 14. Características clínicas e demográficas basais (COG 1331).

| Característica | Quimioterapia (n = 103) | Blinatumomabe (n = 105) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Idade no momento da inclusão (anos) | | |
| Mediana (intervalo) | 9 (1 a 27) | 9 (1 a 25) |
| 1-9 | 55 (53,4%) | 55 (52,4%) |
| 10-12 | 11 (10,7%) | 10 (9,5%) |
| 13-17 | 19 (18,5%) | 25 (23,8%) |
| 18-20 | 10 (9,7%) | 8 (7,6%) |
| 21-30 | 8 (7,8%) | 7 (6,7%) |
| Idade no diagnóstico (anos) | | |
| Mediana (intervalo) | 6 (0,3 a 26) | 6 (0,3 a 22) |
| < 1 | 10 (9,7%) | 7 (6,7%) |
| 1-9 | 55 (53,4%) | 56 (53,3%) |
| 10-12 | 11 (10,7%) | 16 (15,2%) |
| 13-17 | 18 (17,5%) | 24 (22,9%) |
| 18-30 | 9 (8,7%) | 2 (1,9%) |
| Gênero | | |
| Feminino | 49 (47,6%) | 48 (45,7%) |
| Masculino | 54 (52,4%) | 57 (54,3%) |
| Raça | | |
| Índigena americano ou nativo do Alasca | 0 | 2 (2,4%) |
| Asiático | 4 (4,5%) | 4 (4,8%) |
| Negro ou afroamericano | 18 (20,2%) | 7 (8,4%) |
| Branco | 66 (74,2%) | 69 (83,1%) |
| Multirracial | 1 (1,1%) | 1 (1,2%) |
| Desconhecido | 14 | 22 |
| Etnia | | |
| Hispânico ou latino | 34 (34,7%) | 36 (37,1%) |
| Não hispânico ou latino | 64 (65,3%) | 61 (62,9%) |
| Desconhecido | 5 | 8 |
| Local da recidiva e duração da RC1 | | |
| Medula, RC1 ≥ 36 meses | 34 (33,0%) | 36 (34,3%) |
| Medula, RC1 18-36 meses | 41 (39,8%) | 41 (39,0%) |
| DRM ≥ 0,1% após o bloco 1 | 19 | 19 |
| DRM < 0,1% após o bloco 1 | 21 | 22 |
| Desconhecido | 1 ^a | 0 |
| Medula, RC1 < 18 meses | 18 (17,5%) | 18 (17,2%) |
| DRM ≥ 0,1% após o bloco 1 | 8 | 8 |
| DRM < 0,1% após o bloco 1 | 10 | 9 |
| Desconhecido | 0 | 1 ^b |
| EMI, RC1 < 18 meses | 10 (9,7%) | 10 (9,5%) |
| Atribuição de grupo de risco após o bloco 1 | | |
| Alto risco no AALL1331 | 69 (67,0%) | 69 (65,7%) |
| Risco intermediário no AALL1331 | 34 (33,0%) | 36 (34,3%) |

Legenda: COG, Children's Oncology Group; DRM, doença residual mínima; EMI, extramedular isolado; RC1, primeira remissão completa.

^a A DRM deste paciente após o bloco 1 foi insatisfatória. Na randomização o paciente foi considerado como pertencente ao grupo Pacientes de alto risco (medula, RC1 ≥ 18 a < 36 meses, DRM < 0,1%).

^b A DRM deste paciente após o bloco 1 foi indeterminada devido a um imunofenótipo imprevisto. Na randomização o paciente foi classificado como parte do grupo Pacientes de alto risco (medula, RC1 < 18 meses, DRM < 0,1%).

Fonte: Brown et al, 2020.¹⁰⁴

Eficácia

Sobrevida livre de doença (desfecho primário)

Na análise de setembro de 2020, o tempo mediano de acompanhamento foi de 2,9 anos (0 a 5,6 anos; intervalo interquartil, 1,8 a 3,9 anos) e a taxa de sobrevida livre de doença foi de 54,4% no grupo blinatumomabe e 39,0% no grupo quimioterapia (HR para progressão da doença ou óbito, 0,70 IC 95% 0,47 a 1,03, p unilateral = 0,03, Figura 12A). Na análise do grupo de alto risco (Figura 13A), a sobrevida livre de doença foi de 43% no grupo blinatumomabe e 23% no grupo quimioterapia (HR 0,72, IC 95% 0,47 a 1,10). Nos pacientes com risco intermediário, a sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 77% para blinatumomabe versus 67% para quimioterapia (HR 0,62, IC 95% 0,25 a 1,50).

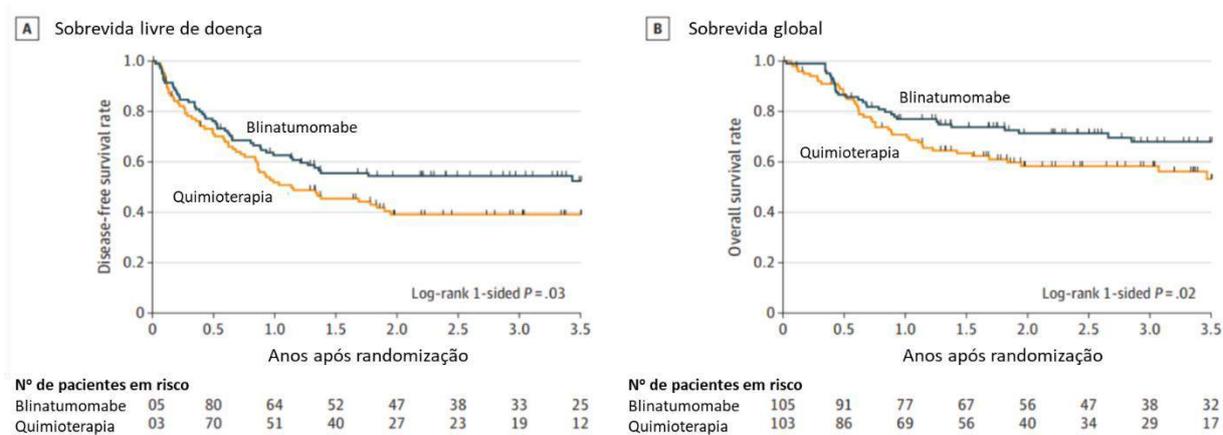


Figura 12. Comparação entre os resultados no grupo blinatumomabe versus grupo quimioterapia para sobrevida livre de doença (gráfico A) e sobrevida global (gráfico B) no estudo COG AALL1331.

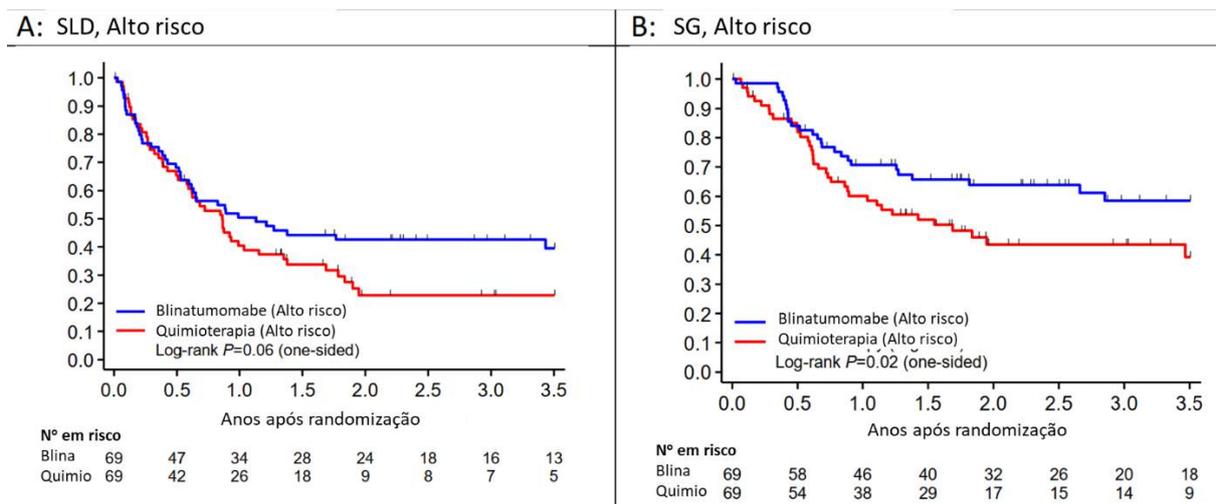


Figura 13. Comparação entre os resultados no grupo blinatumomabe versus grupo quimioterapia para probabilidade de sobrevida livre de doença (gráfico A) e sobrevida global (gráfico B) em pacientes de alto risco

Sobrevida Global (desfecho secundário)

A taxa de sobrevida global foi de 71,3% no braço blinatumomabe e 58,4% para quimioterapia (HR mortalidade, 0,62 IC 95% 0,39 a 0,98, p unilateral = 0,02, Figura 12B). Na análise do grupo de alto risco (Figura 13B), a sobrevida global de 2 anos foi de 64% para blinatumomabe e 44% para quimioterapia (HR 0,59, IC 95% 0,36 a 0,98).

Resposta da DRM (desfecho secundário)

No momento da randomização, os resultados para DRM não apresentaram diferença entre os braços ($p = 0,39$). Após o primeiro ciclo de tratamento, a taxa de DRM negativa foi de 75% no braço blinatumomabe e 32% no braço quimioterapia (diferença absoluta 43%, IC 95% 31% a 55%, $p < 0,001$). A diferença na DRM persistiu após o segundo ciclo (66% de negatividade para blinatumomabe e 32% quimioterapia, diferença absoluta 34%, IC 95% 21% a 46%, $p < 0,001$, Tabela 15).

Taxa de TCTH-alo (desfecho secundário)

O percentual de pacientes que foram submetidos ao TCTH-alo correspondeu a 70% no braço blinatumomabe e 43% no braço quimioterapia (diferença absoluta 27%, IC 95% 15-41%, $p < 0,001$, Tabela 15).

Tabela 15. Dados sobre DRM, TCTH e eventos (COG AALL1331).

| Momento de análise | DRM | Todos os pacientes randomizados (n = 208) | | P* |
|--|-------------------------|--|----------------------------|--------|
| | | Quimioterapia (n = 103) | Blinatumomabe (n = 105) | |
| Final do bloco 1 | Negativa | 31 (30%) | 26 (25%) | 0,39 |
| | Positiva | 71 (69%) | 78 (74%) | |
| | Sem dados | 1 (1%) | 1 (1%) | |
| Final do bloco 2 / ciclo 1 de blina | Negativa | 33 (32%) | 79 (75%) | <0,001 |
| | Positiva | 50 (49%) | 15 (14%) | |
| | Sem dados | 20 (20%) | 11 (10%) | |
| Final do bloco 3 / ciclo 2 de blina | Negativa | 33 (32%) | 69 (66%) | <0,001 |
| | Positiva | 16 (16%) | 14 (13%) | |
| | Sem dados | 54 (52%) | 22 (21%) | |
| Estado do TCTH | | | | |
| | TCTH | 44 (43%) | 74 (70%) | <0,001 |
| | Sem TCTH | 59 (57%) | 31 (30%) | |
| Tipo de primeiro evento | | | | |
| | FT tardia | 9 (15%) | 1 (2%) | |
| | Recidiva | 32 (54%) | 35 (73%) | |
| | Morte | 18 (31%) | 12 (25%) | |
| | Total de eventos | 59 | 48 | |

Negativa: DRM < 0,01%; Positiva: DRM \geq 0,01%; FT tardia significa falha de tratamento tardia (\geq 5% de blastos na medula após o bloco 2/ciclo 1 de blina); blina, blinatumomabe.

* Os valores de p são de testes de qui-quadrado das diferenças entre o braço A e o braço B na proporção de pacientes com DRM negativa vs. outro (DRM positiva ou sem dados), ou TCTH vs. sem TCTH.

Fonte: Brown et al, 2020.¹⁰⁴

Segurança

Os EAs classificados como grau \geq 3 que apresentaram taxa \geq 25% no braço blinatumomabe foram citopenias (neutropenia 47%, linfopenia 40% e leucopenia 34%) e no grupo quimioterapia, além das citopenias (plaquetopenia 67%, neutropenia 64%, anemia 62%, leucopenia 61% e linfopenia 34%), também se observou neutropenia febril (58%), aumento da alanina aminotransferase (41%), mucosite (28%) e sepse (27%), vide Tabela 16.

Quatro EAs tem associação conhecida com complicações graves e risco de vida: infecção, neutropenia febril, mucosite e sepse. As taxas no grupo blinatumomabe foram 15% para infecção, 5% para neutropenia febril, 1% para mucosite e 2% para sepse (Tabela 17). As taxas no grupo de quimioterapia foram 65% para infecção, 58% para neutropenia febril, 28%

mucosite e 27% sepse. Houve 5 mortes relacionadas a EA no grupo de quimioterapia versus nenhuma no grupo blinatumomabe. Quatro das 5 mortes relacionadas a EA foram em adolescentes e jovens adultos (idades: 14, 17, 23 e 26 anos).

Tabela 16. Eventos adversos classificados com grau ≥ 3 no estudo COG AALL1331 (SAS).

| Evento adverso | Bloco 2 QT/Ciclo 1 de blinatumomabe | | Bloco 3 QT/Ciclo 2 de blinatumomabe | |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| | Braço quimioterapia (n = 97) | Braço blinatumomabe (n = 102) | Braço quimioterapia (n = 62) | Braço blinatumomabe (n = 88) |
| Neutropenia febril | 43 (44%) | 5 (5%) | 28 (45%) | 0 |
| Infecção | 39 (40%) | 10 (10%) | 38 (61%) | 9 (10%) |
| Sepse | 13 (13%) | 1 (1%) | 14 (23%) | 2 (2%) |
| Mucosite | 25 (26%) | 0 | 5 (8%) | 1 (1%) |

Legenda: SAS, conjunto de análise de segurança. QU - Quimioterapia

Fonte: Brown et al, 2020.¹⁰⁴

Tabela 17. Eventos adversos no estudo COG AALL1331 (SAS) observados no grupo blinatumomabe.

| Evento adverso relacionado ao blinatumomabe | Ciclo 1 de blinatumomabe (n=102) | | Ciclo 2 de blinatumomabe (n=88) | |
|---|----------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
| | Qualquer grau | Grau 3-4 | Qualquer grau | Grau 3-4 |
| Síndrome da liberação de citocina | 22 (22%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 0 |
| Neurotoxicidade: convulsão | 4 (4%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 0 |
| Neurotoxicidade: encefalopatia | 11 (11%) | 2 (2%) | 7 (8%) | 2 (2%) |

4.3.2.2 Estudos de Suporte

Os dados de segurança do programa de ensaios clínicos em andamento da Amgen, que abrangem ensaios de braço único na LLA B derivada R/R pediátrica são apresentados no Apêndice.

Além do benefício em sobrevida global e redução em efeitos adversos associado ao tratamento evidenciados nestes dois estudos com quimioterapia exclusiva *versus* adição de blinatumomabe ao regime quimioterápico, demonstramos nos estudos a seguir que o uso de blinatumomabe é custo-efetivo, pode aumentar o acesso das crianças ao TCTH-alo e a sua chance de cura.

4.3.3 *Análise de risco de viés e qualidade da evidência.*

Considerando que o estudo 20120215 (Locatelli e col.) é a principal evidência para a população e momento da intervenção pretendidos (isto é, pacientes de alto risco, e em substituição ao terceiro bloco de quimioterapia), sendo o pilar também do estudo de custo-efetividade, realizamos a avaliação de risco de viés e análise pelo GRADE apenas deste estudo.

A análise de risco de viés é apresentada na Figura 14. A preocupação no domínio de medida do desfecho foi decorrente de o estudo não ter sido cegado. Na avaliação pelo RoB 2.0; há duas perguntas “sinalizadoras”: a primeira pergunta se seria possível que a ausência de cegamento tivesse enviesado os resultados, e, na segunda pergunta, se isso era provável. Como o estudo não era cego, consideramos que era possível que houvesse algum viés; por outro lado, como os critérios de sobrevida livre de eventos são razoavelmente objetivos, consideramos que tal viés era pouco provável, e por isso a avaliação retornou “preocupação”, e não “alto risco” para viés.

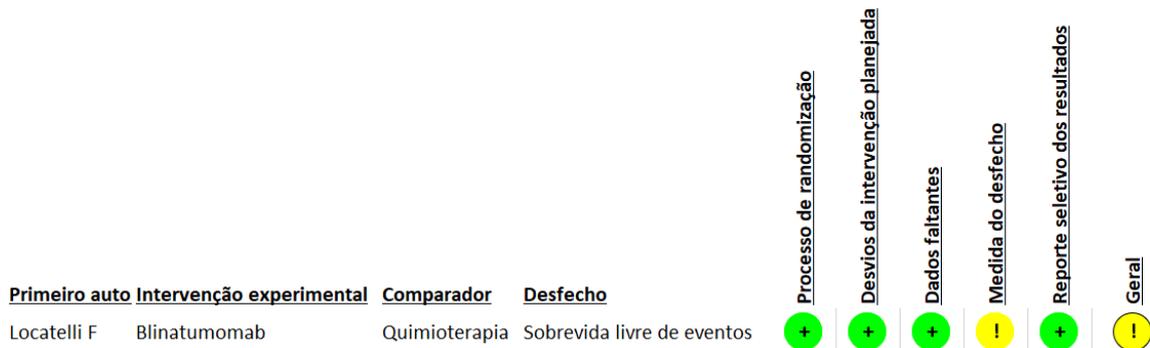


Figura 14. Risco de viés dos estudos incluídos.

A avaliação pela metodologia GRADE é apresentada na Tabela 18. Considerando que acreditamos ser baixo o risco de viés para a sobrevida livre de eventos, não reduzimos a certeza da evidência por conta de risco de viés. Os demais domínios também não nos parecem apresentar problemas. Ainda que a variação dos ICs 95% não seja pequena, mesmo no limite superior o benefício já é marcante para ambos os desfechos.

Tabela 18. Blinatumomabe comparado a quimioterapia para LLA pediátrica em primeira recidiva de alto risco

| Avaliação da qualidade | | | | | | | Sumário de Resultados |
|-------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|----------------------|--------------------------|
| Participantes (estudos) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza da evidência | Efeito relativo (95% CI) |

Sobrevida livre de eventos

| | | | | | | | |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|------------------------------------|
| 108 (1 ECR) | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | HR 0.33 (0.18 para 0.61) |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|------------------------------------|

Sobrevida global

| | | | | | | | |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|------------------------------------|
| 108 (1 ECR) | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | HR 0.33 (0.15 para 0.72) |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|------------------------------------|

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio

5. Avaliação Econômica

Para estimar a custo-efetividade do blinatumomabe *versus* HC3 em pacientes pediátricos com LLA em primeira recidiva de alto risco, desenvolvemos modelo econômico baseado em dados do ensaio clínico 20120215. As seções a seguir apresentam os métodos de modelagem utilizados, os parâmetros selecionados para implementação e os resultados derivados no modelo econômico.

Maiores detalhes da fundamentação técnica utilizada nas análises de custo-efetividade estão disponíveis nos Apêndices (seção 9.3).

5.1 População Alvo

Para espelhar a população para a qual o uso do blinatumomabe está sendo submetido para incorporação, foram modelados pacientes pediátricos com LLA de células B precursoras com cromossomo Ph- em primeira recidiva de alto risco. Especificamente, a população pediátrica do ensaio clínico 20120215 (N = 108) foi usada para simular a coorte do modelo.

5.2 Comparadores

Um único tratamento comparador, HC3, baseado em dados do ensaio clínico 215, é implementado no modelo de custo-efetividade. No estudo 215, a quimioterapia de consolidação para alto risco foi administrada de acordo com o protocolo do IntReALL.

O bloco HC3 é a terapia de consolidação convencional para pacientes pediátricos com LLA de células B precursoras Ph- em primeira recidiva de alto risco. O bloco HC3 oferece um marco referencial clinicamente relevante para contextualizar o impacto incremental do blinatumomabe sobre a eficácia e segurança clínica. Além de ser um comparador clinicamente relevante, o bloco HC3 é o único comparador para o qual existem dados de ECR de comparação direta (*head to head*) disponíveis para o blinatumomabe considerando a população pediátrica.

5.3 Métodos

5.3.1 *Desfechos*

Os desfechos de saúde são expressos em termos de anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).

5.3.2 *Estrutura do modelo*

Um modelo de sobrevida particionado, baseado em coorte, com um horizonte temporal de 80 anos foi desenvolvido no Microsoft Excel®. Essa abordagem foi escolhida para representar a história natural da LLA R/R, com os pacientes passando por uma série de estados de saúde claramente definidos e mutuamente exclusivos.

- Livre de Eventos (LE)
- Pós-evento (PE)
- Morte

A distribuição dos pacientes em cada um desses estados de saúde foi estimada usando funções de sobrevida paramétricas ajustadas para os dados de SLE e SG do ensaio clínico 215. De acordo com as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),¹⁰⁵ seis distribuições paramétricas padrão foram ajustadas para cada curva (Weibull, log-logística, exponencial, Gompertz, gama generalizada e log-normal).

As distribuições finais aplicadas ao modelo foram selecionadas com base em avaliações de ajustamento estatístico para os dados observados e na plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo.

5.3.3 *Perspectiva do modelo*

Utilizou-se na análise a perspectiva do SUS.

5.3.4 *Modelo de Horizonte Temporal*

Um modelo com horizonte temporal *lifetime* (por toda a vida) foi escolhido tendo em vista que a morte refletiria o curso natural da doença em pacientes pediátricos com LLA de células B precursoras Ph- em primeira recidiva de alto risco e que o tratamento com blinatumomabe provavelmente impacta a sobrevida de longo prazo. Assim, para capturar todas as diferenças

potenciais em custos e desfechos associados com as intervenções sendo comparadas, considerou-se adequado um horizonte lifetime. A análise do caso base utilizou um horizonte de 80 anos de vida porque, ao utilizar o modelo com os pressupostos do caso base, projetou-se a morte de todos os pacientes dentro de 80 anos (ver seção 9.3). O impacto de um horizonte temporal mais curto foi testado nas análises de cenário.

5.3.5 **Taxa de Desconto**

A taxa de desconto utilizada para custos e efeitos de saúde foi de 5%.¹⁰⁶ Foram realizadas análises de cenário com taxas de desconto de 0% e 10%.

5.4 **Parâmetros do Modelo**

5.4.1 **Efetividade Clínica**

5.4.1.1 *Abordagem de modelagem utilizada para estimar a sobrevida livre de eventos (SLE) e a sobrevida global (SG) para blinatumomabe e HC3*

5.4.1.1.1 **Considerações gerais**

Já que nem todos os pacientes do estudo 20120215 haviam morrido ou recidivado por ocasião da análise interina exigida pela *European Medicines Agency* (EMA), SLE e SG foram extrapoladas para além do período de seguimento para estimar os ganhos em AVG e QALYs obtidos com blinatumomabe *versus* HC3 (quimioterapia exclusiva). As predições foram realizadas pelo ajuste de modelos de sobrevida paramétricos a dados de SLE e SG em nível de paciente individual, derivados do ensaio 20120215,¹⁰⁷ em conformidade com as recomendações das diretrizes de análise de sobrevida para avaliações econômicas no contexto de ensaios clínicos.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Uma ampla gama de modelos paramétricos foi considerada, inclusive modelos com fração de cura (*mixture-cure models*), modelos paramétricos padrão de sobrevida comumente utilizados e modelos flexíveis com *splines* cúbicas. Os modelos com fração de cura tratam a população de pacientes como um mix heterogêneo de pacientes curados e não curados, considerando que os pacientes curados não enfrentam excesso de risco de um dado evento (por exemplo, morte) e que os pacientes não curados enfrentam risco extra conforme

modelado por uma distribuição paramétrica padrão de sobrevida. Contudo, os modelos paramétricos padrão de sobrevida e os modelos flexíveis com *spline* cúbica não pressupõem explicitamente uma fração de pacientes curados; dependendo da forma funcional, esses modelos podem também prever sobrevida de um modo que se aproxime assintoticamente de uma fração de cura estimada. Tanto os modelos com fração de cura quanto os modelos paramétricos padrão foram explorados utilizando as distribuições de Weibull, log-logística, exponencial, Gompertz, gama generalizada e log-normal.¹¹¹ Os modelos flexíveis com *spline* foram rodados utilizando como funções basais as distribuições de Weibull, log-logística e log-normal.¹⁰⁸

Para cada tipo de modelo e distribuição paramétrica, três abordagens de modelagem foram consideradas, diferindo em termos de parametrização do efeito do tratamento do blinatumomabe versus HC3:

- 1) Modelos de sobrevida paramétricos ajustados conjuntamente para os braços blinatumomabe e HC3;
- 2) Modelos de sobrevida paramétricos ajustados separadamente para os braços blinatumomabe e HC3;
- 3) Aplicação de HR (constantes ou tempo-dependentes) às estimativas de SLE e SG relativas a HC3 para obtenção de SLE e SG para blinatumomabe.

Para os modelos com fração de cura ajustados conjuntamente, duas abordagens foram exploradas; as mesmas diferiam em termos do impacto do blinatumomabe na sobrevida. Na primeira abordagem, modelos com fração de cura foram estimados com uma única covariável de tratamento impactando apenas a fração de cura. Isto é: o tratamento com blinatumomabe afetava apenas a probabilidade de cura; o *hazard* de sobrevida entre aqueles que não foram curados foi o mesmo para pacientes tratados com blinatumomabe e aqueles tratados com HC3. Esses modelos serão doravante chamados “com fração de cura 1”. Na segunda abordagem, os modelos foram estimados com covariáveis de tratamento impactando tanto a fração de cura quanto o HR ou fator de aceleração (FA) para a distribuição paramétrica basal (o uso de HR ou FA dependia da distribuição específica). Com essa abordagem, tanto a fração de cura como *hazard* para os não curados eram diferentes nos grupos blinatumomabe e HC3, embora os riscos para os não curados tenham sido restringidos para permitir o mesmo formato em ambos os grupos. Esses modelos serão doravante chamados “com fração de cura 2”.

5.4.1.1.2 Modelos de cura

A utilização de modelos de sobrevida com fração de cura é apropriada quando se espera que a SLE e a SG atinjam um platô, indicando que alguma fração de pacientes esteja efetivamente curada.^{108,112} Para o ensaio 20120215, esse pressuposto foi embasado nas evidências disponíveis. As estimativas de longo prazo para SLE e SG do estudo *Acute Lymphoblastic Leukemia-Relapse Study 87*, do *Berlin-Frankfurt-Münster Group (ALL-REZ BFM)*, incluindo 208 crianças e adolescentes com idade até 18 anos em primeira recidiva de LLA de células T e células B precursoras, sugerem um platô de 30% para SLE e de 37% para SG em 3 a 5 anos.¹¹³ Tanto pacientes com recidiva precoce em MO — definida como recidiva em MO dentro de 6 meses após término do tratamento de primeira linha — quanto aqueles com recidiva tardia em MO e com recidiva extramedular mostraram um claro padrão de platô na SLE e SG. De modo semelhante, a SG de longo prazo baseada na análise retrospectiva de dados do ensaio *Children's Cancer Group*, com 1.961 pacientes em primeira recidiva de LLA de células T ou células B precursoras, também sugeriu uma fração curada de pacientes. As curvas publicadas de SG demonstram um platô após 2 a 5 anos, dependendo do momento da recidiva (i.e., <18 meses, 18-36 meses, ≥36 meses) e do *status* de risco (i.e., risco padrão, alto risco).¹¹⁴ Embora os dados do ensaio 20120215 tenham seguimento máximo de apenas 4,6 anos, um padrão semelhante de platô em SLE e SG foi observado, sugerindo que uma fração dos pacientes pediátricos de alto risco com LLA de células T e células B precursoras no ensaio 20120215 alcança a cura e sobrevida de longo prazo.

O pressuposto de cura encontra respaldo também no documento final de avaliação do NICE para blinatumomabe em casos de LLA Ph- R/R; o comitê de avaliação concordou com especialistas clínicos quanto ao *status* de cura dos pacientes que permaneciam vivos após 5 anos.¹¹⁵ Dado que o prognóstico para pacientes adultos com LLA R/R é menos favorável do que o prognóstico de pacientes pediátricos de alto risco recidivados, é provável que o pressuposto de cura tenha maior validade no cenário que é foco desta avaliação. O tempo de cura de 5 anos também foi aceito pelo NICE na avaliação do tisagenlecleucel em pacientes pediátricos com LLA R/R¹¹⁶ e pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* em avaliações de blinatumomabe e tisagenlecleucel em pacientes pediátricos com LLA R/R.^{117,118}

Dadas as evidências que respaldam o uso de modelos de cura no cenário de pacientes pediátricos em primeira recidiva e mais amplamente em pacientes pediátricos com LLA R/R, apenas modelos de cura (com uma exceção) foram considerados na análise do caso base. Embora a distribuição de Gompertz não seja explicitamente parametrizada como modelo de cura, sua parametrização efetivamente permite que as taxas de *hazard* se aproximem

assintoticamente de zero, sugerindo cura. A distribuição de Gompertz foi, portanto, incluída nos modelos considerados para seleção do caso base. O uso dos outros modelos sem cura foi explorado na análise de cenários.

5.4.1.1.3 Seleção do modelo

O processo usado para selecionar as distribuições ajustadas de SLE e SG baseou-se em diversos critérios, inclusive qualidade do ajuste (*goodness of fit*) (i.e., valores de critério de informação de Akaike [AIC] e critério de informação Bayesiano [BIC]), avaliação da proporcionalidade de riscos (*hazards*), proporcionalidade de chances (*odds*) e tempo até falha, ajuste visual às curvas de Kaplan-Meier, consistência interna e plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo. Para comparar os modelos ajustados conjuntamente com os modelos ajustados separadamente em termos de qualidade do ajuste, os valores de AIC e BIC dos modelos ajustados separadamente para cada um dos dois braços foram combinados para a mesma família de distribuição de sobrevida.¹ Em relação à qualidade do ajuste, o valor de BIC foi usado como principal estatística de ajuste, já que penaliza modelos demasiadamente complexos e seu uso mitiga o risco de ajuste excessivo na cauda das distribuições observadas.

A fim de aproveitar o número maior de eventos observado nos dados de SLE, as distribuições de SLE foram selecionadas em primeiro lugar e então utilizadas para informar a seleção de distribuições de SG. Para isso, dois critérios foram usados. Primeiro, exigiu-se que as distribuições de SG fossem internamente consistentes com a distribuição selecionada de SLE, ou seja, a SG deveria ser maior ou igual à SLE ao longo de toda a projeção do modelo. Em segundo lugar, as distribuições de SG com diferenças menores de sobrevida pós-evento, quando combinadas com a distribuição de SLE selecionada para o caso base, tiveram preferência, de forma a dar conta da possível correlação entre os efeitos do tratamento na SLE e na SG.

Os modelos de sobrevida foram estimados com utilização do pacote flexsurv do R, adequado para modelagem paramétrica de sobrevida e que permite a exploração de uma ampla gama de modelos ¹¹⁹.

¹ Overall AIC and BIC for two separately fitted models were calculated as follows:
Combined AIC = $-2 \times (L(\text{blin}) + L(\text{HC3})) + 2 \times (K(\text{blin}) + K(\text{HC3}))$
Combined BIC = $-2 \times (L(\text{blin}) + L(\text{HC3})) + \text{LN}(N(\text{blin}) + N(\text{HC3})) \times (K(\text{blin}) + K(\text{HC3}))$,
where L denotes the estimated log-likelihood, K denotes the number of estimated parameters, and N denotes the number of patients.

5.4.1.1.4 Extrapolação da sobrevida de longo prazo

Os pacientes que estivessem vivos após 5 anos foram considerados curados e sujeitos a um risco de mortalidade igual ao da população geral pareada por idade e sexo no Brasil,¹²⁰ ajustado por um fator de correção (i.e., taxas de mortalidade padronizadas [TMP]) para capturar o excesso de risco de mortalidade resultante de efeitos tardios dos tratamentos de câncer (e.g., neoplasias subsequentes ou cardiopatia). A aplicação da TMP multiplicando a mortalidade da população em geral na fração curada de pacientes é comum e geralmente aceita para avaliações econômicas nas quais os pacientes são considerados funcionalmente curados.^{115,116,118}

Em avaliações econômicas recentes do tisagenlecleucel em crianças e jovens adultos com LLA de células B precursoras R/R, uma TMP de 9,05 (IC95%: 7,8-10,5) foi utilizada pelo fabricante¹²¹ e posteriormente aceita por instâncias de avaliação de tecnologias em saúde como NICE e CADTH.^{116,118} A TMP de 9,05 teve como base um grande estudo que avaliou o excesso de risco de mortalidade de longo prazo em uma coorte de sobreviventes que haviam tido câncer na infância e adolescência e continuavam vivos após 5 anos (n=2.354). Os participantes da coorte foram diagnosticados de 1970 a 1995 e acompanhados até 2000 na província canadense Colúmbia Britânica. A média de idade da coorte no momento do diagnóstico foi de 9,4 anos, e a média do tempo de seguimento foi de 15 anos. Entre toda a coorte, a TMP para sobreviventes originalmente diagnosticados com LLA (n=429) foi estimada em 20,8 (IC95%: 14,8-28,4).

Para possibilitar um amplo entendimento de outras evidências já publicadas sobre excesso de mortalidade de longo prazo em sobreviventes de LLA na infância, realizou-se uma revisão direcionada da literatura. A busca foi realizada em 20 de janeiro de 2020 na base de dados eletrônica PubMed e entre as avaliações do blinatumomabe e tisagenlecleucel realizadas pelo NICE e CADTH bem como pela *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* (TLV) da Suécia. Essas agências de avaliação de tecnologias em saúde foram selecionadas para a revisão porque, nesses países, esse tipo de avaliação inclui uma apreciação crítica da análise de custo-efetividade, com documentos disponibilizados ao público. Para as buscas na PubMed, os termos "acute lymphoblastic leukemia" AND "standardized mortality ratio" foram usados sem limites de data de publicação. A revisão da literatura identificou quatro publicações na PubMed¹²¹⁻¹²⁴ e duas publicações adicionais entre as avaliações de tecnologias de saúde.^{125,126} Um resumo dos estudos identificados aparece na Tabela 19 com as TMP relevantes correspondentes.

Exceto pelas publicações de Pui et al. e Bhatia et al., que avaliaram o excesso de mortalidade em sobreviventes com 10 e 2 anos de sobrevida, respectivamente,^{123,124} os outros quatro estudos relataram TMPs para pacientes pediátricos que sobreviveram pelo menos 5 anos a partir do momento do diagnóstico. Esses estudos foram considerados mais relevantes para a estrutura e pressupostos do modelo de custo-efetividade (i.e., considerando o pressuposto de que os pacientes estariam curados caso sobrevivessem por 5 anos) e, portanto, tiveram preferência na revisão. Os estudos variaram quanto à população incluída e TMPs relatadas, de 4 até 20,8. Como nenhum dos estudos relatou uma TMP especificamente para pacientes recidivados de alto risco, a TMP mais alta publicada foi selecionada para a análise de custo-efetividade do caso base (TMP: 20,8, IC95%: 14,8-28,4),¹²¹ representando uma abordagem provavelmente conservadora. Estimativas de TMP mais baixas foram relatadas por Armstrong et al. (TMP de 15,2 em sobreviventes de LLA pediátrica)¹²⁵ e Dixon et al. (TMP de 12,7 em sobreviventes que receberam tratamento para recidiva ou transplante de células hematopoiéticas).¹²² As evidências apresentadas por Dixon et al. também demonstraram que o excesso de risco diminui com a sobrevida mais longa (a TMP caiu para 8,2 e 7,8 em pacientes recidivados/transplantados que sobreviveram 16-25 e 25 anos, respectivamente).¹²² Finalmente, existem evidências de que o excesso de risco seja menor em pacientes cujo tratamento foi baseado em protocolos mais contemporâneos do que em pacientes tratados na década de 1980 ou antes disso.¹²² Em geral, a aplicação de uma TMP de 20,8 para todo o período de vida da população modelada foi considerada conservadora e, como resultado, pode superestimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para blinatumomabe *versus* HC3. As análises de cenário investigaram o impacto do uso de TMPs alternativas sobre os resultados de custo-efetividade.

Tabela 19. Estudos publicados usados como fonte para o parâmetro TMP

| Estudo/fonte | Descrição da coorte de sobreviventes | País | População | N | TMP (IC95%) |
|---------------------------------|--|--|--|--------|---------------------|
| MacArthur et al. ¹²¹ | Pacientes do <i>British Columbia Cancer Registry</i> diagnosticados com câncer primário antes dos 20 anos de idade, entre 01/01/1970 e 31/12/1995, e que sobreviveram ao menos 5 anos após o diagnóstico. | Canadá | Todos os sobreviventes pediátricos | 2.354 | 9,05 (7,77–10,5) |
| | | | Sobreviventes de LLA na infância e adolescência | 429 | 20,8 (14,8–28,4) |
| Armstrong et al. ¹²⁵ | Pacientes do <i>Childhood Cancer Survivor Study</i> , uma coorte hospitalar retrospectiva. Critérios de inclusão: <21 anos de idade no diagnóstico, início do tratamento entre 1970 e 1999 e sobrevida de no mínimo 5 anos após o diagnóstico. | 31 instituições nos EUA e Canadá | Todos os sobreviventes pediátricos | 34.033 | 12,8 (12,3-13,3) |
| | | | Sobreviventes de LLA pediátrica | 8.500 | 15,2 (14,3-16,2) |
| Martin et al. ¹²⁶ | Pacientes submetidos a TCTH após regime de condicionamento mieloablativo em 2002 que sobreviveram 5 anos após o transplante, sem restrição de diagnóstico ou tipo de doador. | Fred Hutchinson Cancer Research Center (EUA) | LLA adulta e pediátrica | 279 | 4-9 (não informado) |
| Dixon et al ¹²² | Pacientes do <i>Childhood Cancer Survivor Study</i> , uma coorte hospitalar retrospectiva. Critérios de inclusão: <21 anos de idade no diagnóstico, início do tratamento entre 1970 e 1999 e sobrevida de no mínimo 5 anos após o diagnóstico. | 31 instituições nos EUA e Canadá | Todos os sobreviventes de LLA pediátrica | 6.148 | 4,6 (4,2-5,1) |
| | | | Sobreviventes submetidos a terapia após recidiva ou TCTH | 778 | 12,7 (1,4-15,3) |

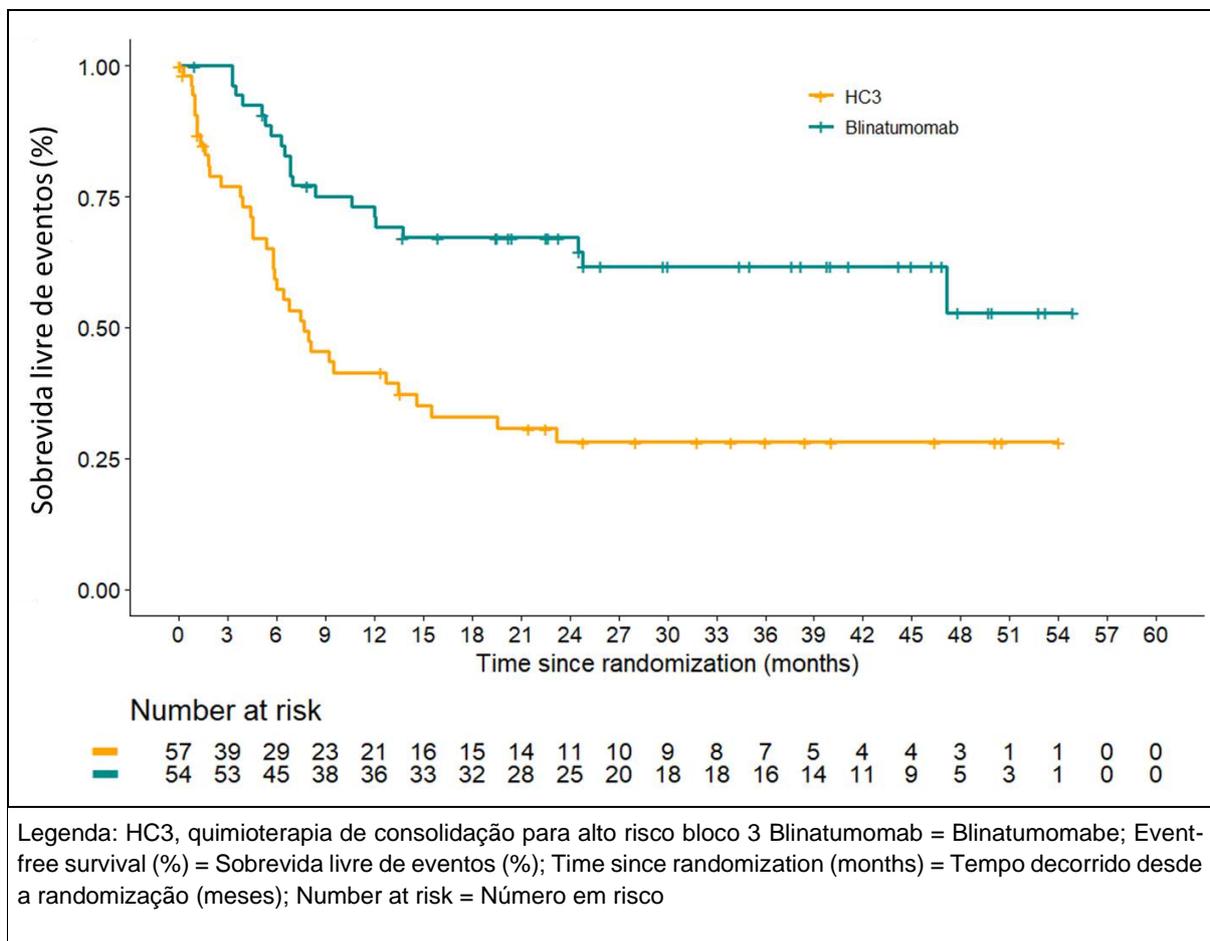
| | | | | | |
|----------------------|--|-----|---|-----|---------------------|
| Pui et al. 123 | Pacientes menores de 21 anos com LLA tratada no contexto de um ensaio clínico no <i>St. Jude Children's Research Hospital</i> entre 1962 e 1992 e que sobreviveram 10 anos ou mais após indução de remissão. | EUA | Pacientes irradiados | 597 | 1,90 (1,12-3,00) |
| | | | Pacientes não irradiados | 259 | 1,75 (0,34-5,00) |
| Bhatia et al. 124 | Pacientes do <i>Bone Marrow Transplant Survivor Study (City of Hope Cancer Center)</i> que sobreviveram 2 anos ou mais após TCTH realizado entre 1981 e 1998. | EUA | Todos os sobreviventes (LMA, LLA, LNH, LH) | 854 | 13,0 (11,5-14,7) |
| | | | LLA | 59 | 43,8 (28,0-63,1) |

Legenda: LH, linfoma de Hodgkin; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LNH, linfoma não Hodgkin; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; TMP, taxa de mortalidade padronizada.

5.4.1.2 Sobrevida Livre de Eventos

Para a análise econômica do caso base, foram utilizados dados da análise interina solicitada pela EMA, pois representam 14 meses adicionais de seguimento em relação aos dados da análise primária de SLE. Para análise de cenários, foram utilizados dados do estudo 20120215, com base no recorte de dados da análise primária. A Figura 15 apresenta um gráfico de Kaplan-Meier com estimativas de SLE para os dois braços (blinatumomabe e HC3), com base no recorte de dados da análise interina.

Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier: SLE, blinatumomabe versus HC3



A distribuição padrão de Gompertz ajustada conjuntamente foi selecionada para utilização no caso base por apresentar o melhor ajuste estatístico e bom ajuste na análise visual (Tabela 20). As projeções de SLE em longo prazo obtidas com este modelo, tanto para o blinatumomabe como para HC3, foram consideradas clinicamente plausíveis tendo-se em vista as taxas efetivas de SLE observadas no estudo ALL-REZ BFM 87¹¹³ e o HR observado

(i.e., ausência de benefício do tratamento além do horizonte de 5 anos). A Figura 16 apresenta extrapolações da SLE do caso base para os dois braços de tratamento.

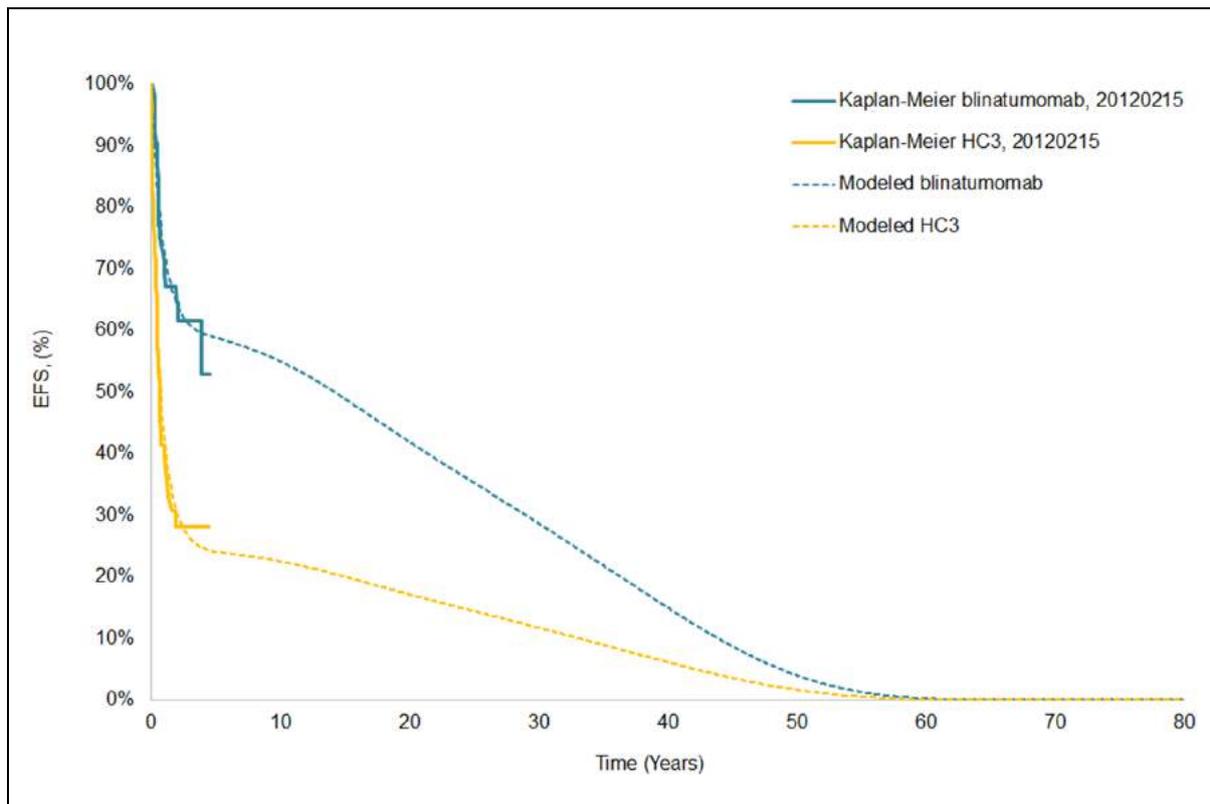
Tabela 20. Seleção de modelos para estimação de SLE

| Distribuição | Ranking (BIC) | Ajuste visual | Perfil de HR | Observação |
|--|---------------|---------------|--------------|--|
| Gompertz padrão (ajuste conjunto) | 1 | ✓✓ | ✓✓✓ | Presume ausência de benefício do tratamento além de 5 anos |
| Log-normal com fração de cura 2 (ajuste conjunto) | 2 | ✓✓✓ | ✓ | |
| Exponencial com fração de cura 1 (ajuste separado) | 3 | ✓✓ | ✓ | |
| Exponencial com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 4 | ✓✓ | ✓✓ | |

Legenda: HR, hazard ratio

Obs.: a distribuição em negrito foi a selecionada para o caso base.

Figura 16. Curvas de SLE para os braços blinatumomabe e HC3 (modelo Gompertz padrão, ajuste conjunto)

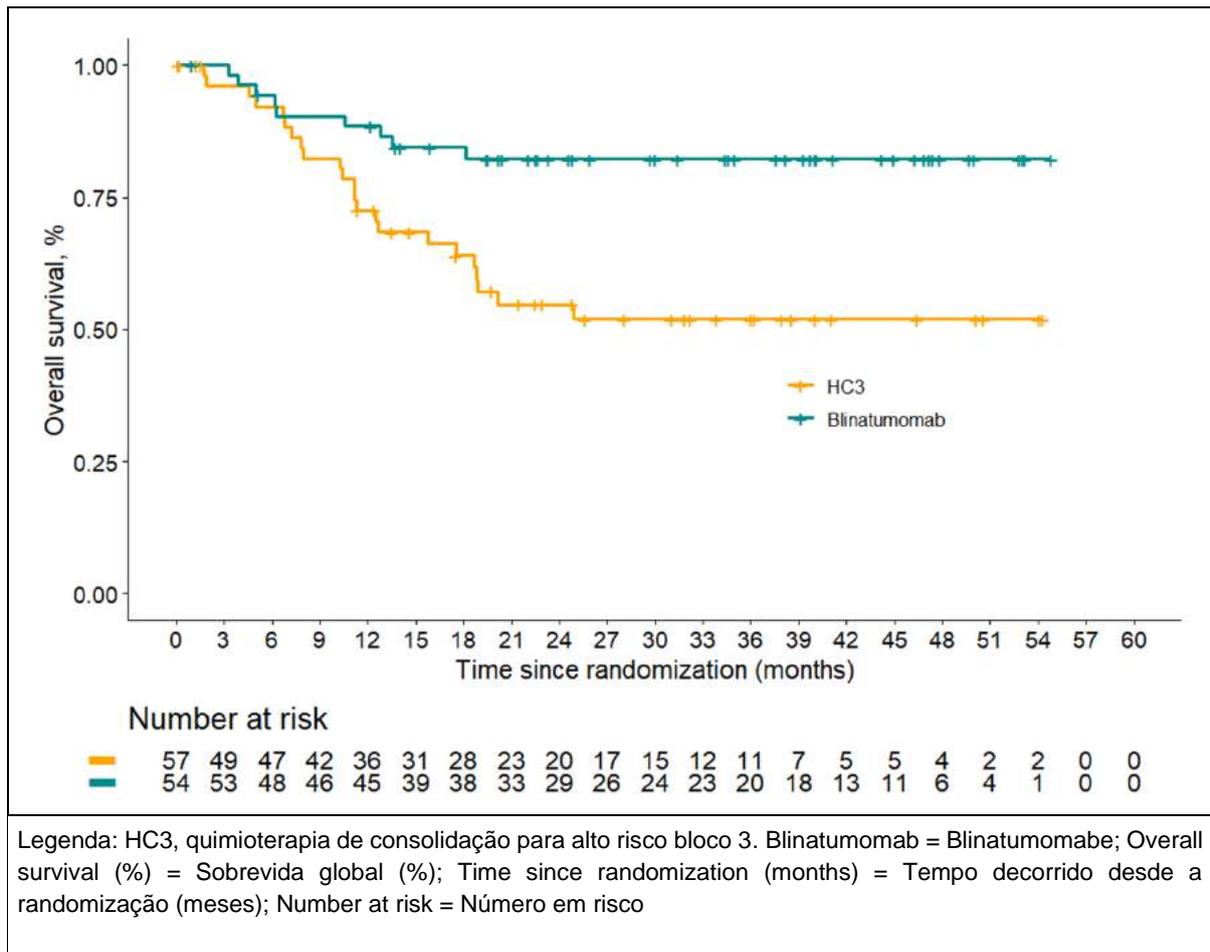


Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; JF, ajuste conjunto. Kaplan Meier blinatumomab = Kaplan Meier blinatumomabe; Modeled blinatumomab/HC3 = Blinatumomabe/HC3 projetada pelo modelo; EFS (%) = SLE (%); Time (Years) = Tempo (anos)

5.4.1.3 *Sobrevida Global*

Para a análise econômica do caso base, foram utilizados dados da análise interina solicitada pela EMA, pois representam 14 meses adicionais de seguimento em relação aos dados da análise primária de SG. Para análise de cenários, foram utilizados dados do estudo 20120215, com base no recorte de dados da análise primária. A Figura 17 apresenta um gráfico de Kaplan-Meier com estimativas de SG para os dois braços (blinatumomabe e HC3), com base no recorte de dados da análise interina.

Figura 17. Curvas de SG para os braços blinatumomabe versus HC3



O modelo de Weibull com fração de cura 2 ajustado conjuntamente foi selecionado para utilização no caso base por combinar um dos melhores BICs, melhor ajuste visual aos dados da curva de Kaplan-Meier e plausibilidade clínica das taxas de *hazard* e razão de HR para SG ao longo do tempo (

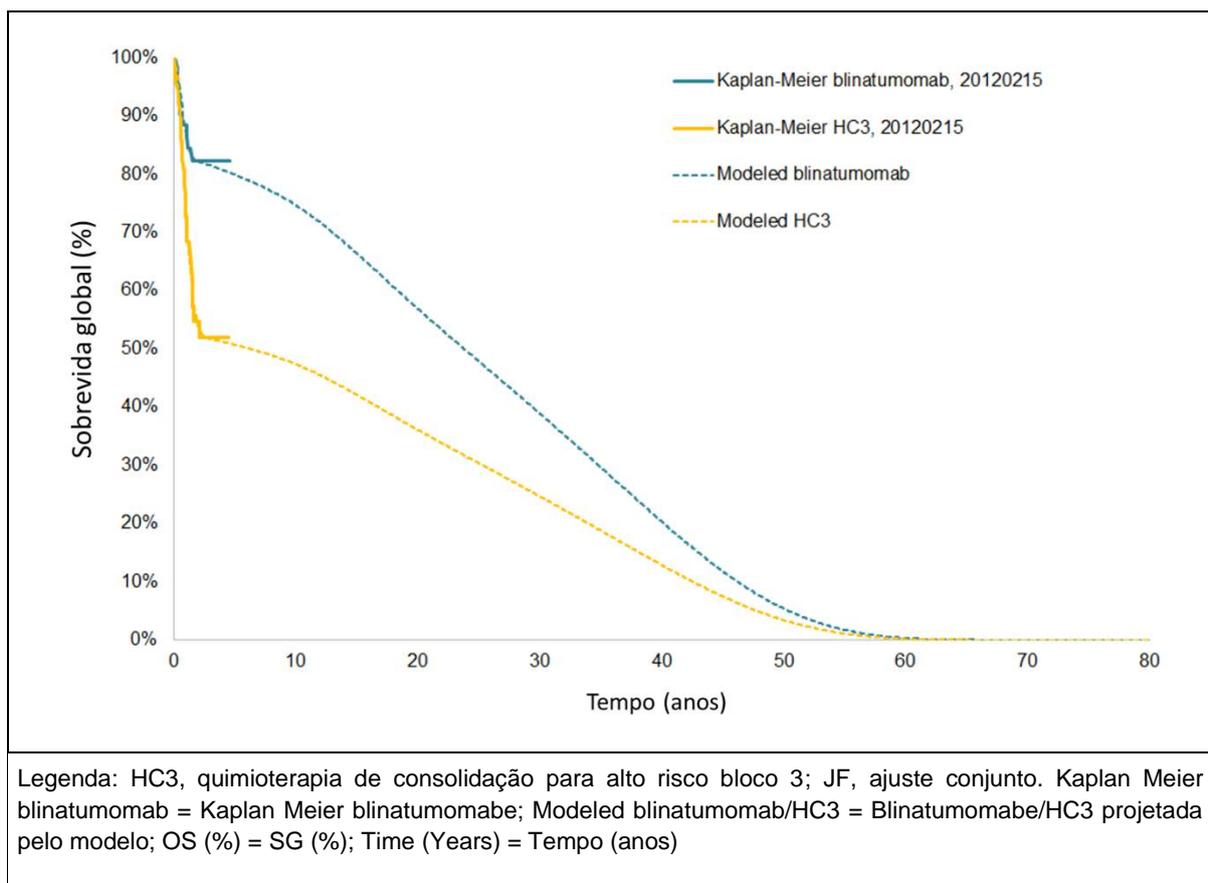
Tabela 21). As projeções de SG em longo prazo obtidas com este modelo, tanto para o blinatumomabe como para HC3, foram consideradas clinicamente plausíveis, tendo em vista as taxas efetivas de SG observadas no estudo ALL-REZ BFM 87¹¹³ e HR observado (i.e., ausência de benefício do tratamento além do horizonte de 5 anos). A Figura 18 apresenta extrapolações da SG do caso base para os dois braços de tratamento.

Tabela 21. Comparação dos quatro melhores modelos para estimação de SG

| Distribuição | Ranking (BIC) | Ajuste visual | Perfil de HR | Observação |
|---|---------------|---------------|--------------|--|
| Weibull com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 1 | ✓✓ | ✓✓ | Presume ausência de benefício do tratamento além de 5 anos |
| Gompertz com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 2 | ✓✓ | ✓✓ | |
| Log-logística com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 3 | ✓✓ | ✓✓ | |
| Weibull com fração de cura 2 (ajuste conjunto) | 5 | ✓✓✓ | ✓✓✓ | |

Obs.: a distribuição em negrito foi a selecionada para o caso base.

Figura 18. Curvas de SG para os braços blinatumomabe versus HC3 (modelo de Weibull com fração de cura 2, ajustadas conjuntamente)



5.4.2 *Tratamentos Subsequentes*

No modelo de custo-efetividade, todos os pacientes que entraram no estado de saúde pós-evento (PE) receberam tratamentos antileucêmicos subsequentes; esses tratamentos incluíram diferentes quimioterapias de resgate (FLAG-IDA e hiper-CVAD) que refletiram os padrões de tratamento utilizados para LLA R/R no Brasil. Para ambos os braços, considerou-se que 100% dos pacientes receberam tratamento anticâncer subsequente. Os impactos das variações na proporção de pacientes que recebem tratamentos subsequentes foram explorados em análises de cenário.

Partiu-se do pressuposto de que os pacientes modelados iniciariam o tratamento posterior no momento da ocorrência de um evento (ou seja, não haveria um intervalo sem tratamento entre o evento e o tratamento subsequente), tendo em vista o caráter de urgência médica das recidivas ou falhas do tratamento. Ao iniciar o tratamento subsequente, os pacientes acumularam custos de tratamento pelo tempo médio pelo qual os tratamentos foram administrados. Para efeitos do modelo de custo-efetividade e refletindo a perspectiva brasileira, o pressuposto para a duração do tratamento posterior foi de 2 ciclos. Uma duração média de tratamento de 2 ciclos também foi estimada para pacientes que receberam terapia padrão em uma análise de escore de propensão entre o estudo de fase 1-2 MT103-205 em pacientes LLA pediátrica extensivamente pré-tratados⁴⁰ e dois estudos retrospectivos com comparador histórico que utilizaram critérios de elegibilidade semelhantes¹²⁷ (ver cálculos detalhados apresentados na Tabela 22).

Tabela 22. Pacientes com início e conclusão de quimioterapia padrão

| Ciclo | Proporção que inicia | Proporção que conclui | Média | Fonte / observações |
|-------|----------------------|-----------------------|------------|---|
| 1 | 100% | 88% | 94% | Proporção de pacientes que concluem o ciclo baseada na SG em 4 semanas |
| 2 | 85% | 78% | 82% | Proporção de pacientes que iniciam e concluem o ciclo baseada na SG em 5 e 8 semanas, respectivamente |
| 3 | 9% | 9% | 9% | Proporção de pacientes que respondem ao tratamento padrão/segunda terapia de resgate |
| | | | 1.8 | Número médio de ciclos |

Legenda: SG, sobrevida global.

A média de 1,8 ciclo foi arredondada para 2 para se adequar à estrutura do modelo.

Em termos de implementação no modelo de custo-efetividade, os pacientes que receberam tratamentos anticâncer posteriores passaram para um *tunnel state* pós-evento durante a

administração do tratamento subsequente. Como a estrutura do modelo de sobrevida particionado utilizado pressupõe implicitamente que o impacto dos tratamentos posteriores na SG será capturado adequadamente pelas previsões de sobrevida, não foi realizada modelagem explícita do impacto do tratamento subsequente na SG para cada tratamento separadamente. Em vez disso, os tratamentos subsequentes afetaram apenas os custos de aquisição e administração de medicamento.

5.4.3 **Eventos Adversos**

Eventos adversos (EAs) não foram incluídos explicitamente no modelo de custo-efetividade, pois presumiu-se que seriam capturados nos custos de internação e atendimento ambulatorial. O perfil de segurança do blinatumomabe no estudo 20120215 foi favorável, com menores incidências de EAs graves (43% x 24%) e EAs de grau ≥ 3 (82% x 57%) do que no braço HC3.¹²⁸ Portanto, considerou-se como conservadora a abordagem de não inclusão de EAs no modelo.

5.4.4 **Estado de Saúde e Utilidades de Evento**

Não foi encontrado na revisão nenhum estudo do blinatumomabe em população pediátrica, inclusive o estudo 20120215, que tenha avaliado a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em geral, são escassos os dados relativos a desfechos de QVRS relatados pelo paciente em crianças com LLA R/R; esses dados são, em grande parte limitados a grupos recém-diagnosticados e apresentam considerável heterogeneidade em termos de medidas e métodos usados para avaliar a QVRS. Além disso, os tamanhos de amostra são geralmente pequenos e os delineamentos geralmente transversais, o que dificulta a comparação e a generalização dos resultados.^{30,129} Apesar dessas desvantagens, os resultados em geral sugerem uma QVRS comprometida em populações pediátricas com LLA em comparação com a norma considerada saudável.

Considerando a ausência de dados de qualidade de vida em pacientes pediátricos com LLA em primeira recidiva de alto risco, para a análise de custo-efetividade o modelo foi parametrizado com dados de QVRS do ECR multicêntrico de fase III TOWER, que comparou o blinatumomabe (n = 271) com quimioterapia padrão (n = 134) em pacientes adultos com LLA de células B precursoras R/R.¹³⁰ No TOWER, a QVRS foi avaliada com o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30), Versão 3, em 342 dos 405 pacientes randomizados⁹⁸. Os dados de

QVRS do EORTC QLQ-C30 foram posteriormente convertidos para um escore de utilidade usando a medida baseada em preferências EQ-5D, mediante métodos de mapeamento (*mapping*) descritos por Longworth et al.^{2 131}. Os itens faltantes do EORTC QLQ-C30 foram tratados por imputação do último valor observado (da avaliação anterior), ou da avaliação seguinte se o item também estivesse ausente na avaliação anterior. Quando a imputação não era viável, o paciente foi excluído da análise.

Os valores de utilidade mapeados foram analisados como a variável dependente, com covariáveis para o grupo de tratamento (blinatumomabe x tratamento padrão), estado de saúde (basal, avaliação pré-resposta, em resposta, doença refratária ou recidiva), interação grupo de tratamento x estado de saúde e tempo até morte (≥ 1 mês, < 1 mês). Para considerar a correlação intraindividual dos valores de utilidade, foi utilizada uma abordagem de equações de estimação generalizadas (GEE). Os valores de utilidade para cada estado de saúde foram calculados a partir da média dos valores preditos, definindo alternativamente a covariável indicadora do grupo de tratamento como blinatumomabe¹³².

No modelo de custo-efetividade aqui descrito para pacientes pediátricos com LLA em primeira recidiva de alto risco, foram utilizados valores de utilidade remapeados de pacientes com resposta à terapia e sem histórico de terapia de resgate, para minimizar a diferença entre as populações dos estudos TOWER e 20120215 (a Tabela 23 apresenta as utilidades estimadas por estado de saúde)¹³³. Isso significa que o número de pacientes incluídos na análise foi reduzido de 342 para 120 (35 pacientes em tratamento padrão e 85 no braço blinatumomabe). No TOWER, os valores de utilidade foram maiores para pacientes no braço blinatumomabe do que para pacientes em tratamento padrão, provavelmente devido à menor toxicidade associada a blinatumomabe do que ao tratamento padrão. Para a presente análise, considerou-se que os valores de utilidade dos pacientes que receberam blinatumomabe seriam compatíveis com os dos pacientes que receberam blinatumomabe no estudo TOWER, e que os valores de utilidade daqueles no braço HC3 seriam compatíveis com os dos pacientes do TOWER que receberam tratamento padrão.

Por causa do seguimento curto do estudo TOWER em relação ao horizonte de tempo do modelo, a extrapolação dos valores de utilidade com base no TOWER tem uma carga

² A função de *mapping* foi estimada com base em dados combinados do ensaio clínico VISTA em pacientes com mieloma múltiplo e dados de pacientes de câncer de mama e pulmão de uma clínica. Em ambos os casos, os dados incluíam desfechos dos instrumentos EORTC QLQ-C30 e EQ-5D. A função de *mapping* foi derivada a partir de uma abordagem de mapeamento de resposta na qual modelos de regressão logística multinomial ordinal foram ajustados para cada uma das cinco dimensões do EQ-5D, tendo os escores da escala EORTC QLQ-C30 como variáveis explicativas. O valor esperado do EQ-5D foi então calculado pela multiplicação da probabilidade de o paciente estar em cada nível de resposta pela tarifa padrão do Reino Unido (*standard UK tariff*).

substancial de incerteza. Especificamente, há incerteza quanto ao tempo pelo qual as diferenças nos valores de utilidade entre o tratamento com blinatumomabe e HC3 seriam mantidas. Além disso, como os pacientes que sobrevivem até os 5 anos têm potencial de cura, considerou-se que seria razoável usar valores de utilidade representativos para a população em geral, em vez de estimativas específicas à doença além de 5 anos. Este pressuposto é baseado em evidências, uma vez que as reduções na QVRS geralmente ocorrem durante as fases de intensificação e manutenção do tratamento, embora haja uma melhora geral ao longo do tempo^{30,134,135}. Especificamente, no estudo de Furlong et al., que incluiu pacientes com LLA pediátrica e um grupo controle da população geral, constatou-se que, apesar de um pequeno déficit de QVRS nos pacientes com LLA devido às sequelas da quimioterapia a longo prazo, os valores estimados de utilidade com base em preferências não foram estatisticamente diferentes entre o grupo LLA e a população geral 2 anos após a conclusão do tratamento ativo¹³⁵. Portanto, na análise do caso base, os valores de utilidade para pacientes com sobrevida maior que 5 anos foram derivados de estudo que aplicou o EQ-5D no Brasil, na população em geral, por faixa etária e sexo¹³⁶. Partiu-se do pressuposto de que não havia diferença de utilidades entre os braços blinatumomabe e HC3 além do horizonte de 5 anos.

Desutilidades advindas de EAs não foram incorporadas ao modelo, pois presumiu-se que qualquer efeito negativo da doença ou do tratamento na QVRS seria capturado pelas avaliações com o EORTC QLQ-C30, as quais foram utilizadas para derivar os valores de utilidade.

O impacto da utilização de dados de QVRS do estudo ELIANA foi explorado em uma análise de cenário¹³⁷. O ELIANA avaliou a eficácia e a segurança do tisagenlecleucel em pacientes com LLA pediátrica extensivamente tratada. No estudo ELIANA, dados de utilidade baseada em preferências foram coletados diretamente dos pacientes mediante aplicação do EQ-5D (estado LE: 0,83; estado PE: 0,68)¹³⁸. Para o caso base do modelo, deu-se preferência aos dados de utilidade obtidos do TOWER e não dos estimados a partir do ELIANA, pois os dados do primeiro efetivamente representavam QVRS de pacientes tratados com blinatumomabe e também eram mais conservadores.

Tabela 23. Valores de utilidade por estado de saúde e tratamento utilizados no modelo econômico

| Tratamento / Estado de saúde | Média (IC 95%) | N (n) |
|-------------------------------|---------------------|------------|
| Blinatumomabe (anos 1-5) | | |
| Livre de eventos | 0,765 (0,707-0,818) | 49 (305) |
| Pós-evento | 0,674 (0,574-0,767) | 36 (75) |
| HC3 (anos 1-5) | | |
| Livre de eventos | 0,690 (0,580-0,790) | 15 (45) |
| Pós-evento | 0,560 (0,459-0,659) | 20 (42) |
| Blinatumomabe e HC3 (≥ ano 5) | | |
| <35 anos de idade | 0,901 (0,891-0,911) | n.d. (784) |
| 35-49 anos de idade | 0,876 (0,860-0,892) | n.d. (637) |
| ≥50 anos de idade | 0,858 (0,840-0,876) | n.d. (399) |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; IC, intervalo de confiança; n, número de medidas de QVRS; N, número de pacientes; n.d., não disponível.

Digno de nota, os valores de utilidade usados no modelo são razoavelmente semelhantes a alguns outros estudos de LLA pediátrica (os quais não foram usados como fonte para o presente estudo por não serem especificamente de primeira recidiva de alto risco). Em um estudo canadense de tisagenlecleucel em LLA pediátrica em recidiva (em geral, não apenas a primeira), o valor de utilidade no *baseline* era de 0,75, e no seguimento, de 0,87.¹³⁹ Em outro trabalho, avaliando crianças sobreviventes de LLA em geral na Holanda, o valor de utilidade médio foi de 0,83.¹⁴⁰ Finalmente, em um estudo brasileiro de 2008, que avaliou 31 pacientes sobreviventes de LLA, o valor médio de utilidade no seguimento foi de 0,83.¹⁴¹

5.4.5 **Utilização de Recursos e Custos**

De acordo com a literatura publicada e com avaliações de tecnologias em saúde anteriormente realizadas, os seguintes parâmetros de custos foram incluídos no modelo de custo-efetividade:

- Custo de medicamentos para o tratamento inicial (ou seja, durante o estado livre de eventos) e tratamentos pós-evento
- Custo de administração do tratamento inicial e dos tratamentos posteriores
- Custos associados ao TCTH-alo

Os parâmetros de custo foram estimados a partir dos dados do estudo 20120215 e de dados representativos em âmbito nacional (custo unitário de aquisição e administração) obtidos do DATASUS.¹⁴²

As buscas no DATASUS selecionaram pacientes pediátricos e adolescentes, de 1 a 18 anos de idade, diagnosticados com CID-10 C91.0 (leucemia linfoblástica aguda) entre 1º de janeiro de 2016 a 31 de agosto de 2020 e que utilizaram algum tratamento medicamentoso indicado para LLA como uma das linhas de tratamento.

Para levantamento dos custos, foram analisados os valores de reembolso discriminados nas bases. Em âmbito hospitalar, foram consideradas apenas internações decorrentes da LLA (CID-10 C91.0) e, na análise ambulatorial, quaisquer procedimentos realizados pelos pacientes selecionados.

Os custos de hospitalização foram calculados com base na média ponderada entre o número de diárias que estes pacientes permaneceram internados em leito comum e em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) quando submetidos à quimioterapia ou TCTH-alo.

5.4.5.1 Custos de Aquisição de Medicamentos

Os custos de aquisição do blinatumomabe foram estimados com base na posologia definida em protocolo (ver Tabela 24), no custo por frasco-ampola (ver Tabela 25) e no valor médio de área de superfície corporal ($0,94 \text{ m}^2$) constatado no estudo 20120215. No estudo 20120215, o blinatumomabe foi administrado como infusão intravenosa contínua ao longo de 4 semanas em ciclo único, o que é compatível com o que se espera ser a posologia indicada em bula e com o futuro uso na clínica. Durante esse ciclo, a dose de blinatumomabe foi de $15 \text{ mcg/m}^2/\text{dia}$, o que corresponde a um valor médio de dose diária de $14,1 \text{ mcg}$ para uma superfície corporal de $0,94\text{m}^2$. Visando a uma estimativa conservadora de custo do blinatumomabe, incluiu-se uma provisão de desperdício no caso base. Portanto, calcularam-se os custos com base em um frasco-ampola (conteúdo aproximado: 28 mcg de fármaco utilizável) por aplicação, resultando em um custo por ciclo de R\$249.318,00 (ver Tabela 26).

Devido à possibilidade de realizar a troca de bolsas a cada 24, 48, 72 ou 96 horas, é possível reduzir o desperdício de blinatumomabe e otimizar o número de frascos utilizados. Por exemplo, é possível preparar uma bolsa para ser infundida em 96 horas considerando a dose diária de prescrição em taxas de infusão menores. Para explorar o impacto do uso de tempos de infusão alternativas, foram realizadas análises de cenário.

Tabela 24. Posologia do blinatumomabe no estudo 20120215

| Medicamento | Dose por aplicação | Duração do ciclo (semanas) | Aplicações por ciclo |
|----------------------|--|----------------------------|----------------------|
| Blinatumomabe | | | |
| Blinatumomabe | 15 mcg/m ² /dia nos dias 1 a 28 | 4 | 28 |

mcg, micrograma.

Tabela 25. Custo unitário dos medicamentos para blinatumomabe e HC3

| Medicamento | Forma farmacêutica | Concentração | Unidades por pack | Preço por pack |
|---------------|----------------------|--------------|-------------------|----------------|
| Blinatumomabe | Frasco-ampola (IV) | 28 mcg | 1 | R\$8.904,20 |
| HC3 | Custo fixo por ciclo | n.a. | 1 | R\$1.381,76 |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; IV, via intravenosa; mcg, micrograma; n.a., não se aplica.

Custo do HC3 baseado em custo fixo por ciclo, não considerando os componentes individuais.

Fonte: SIGTAP DATASUS/APAC: 03.04.07.002-5 para o HC3 ¹⁴²; Aproximadamente 5% de desconto sobre o Preço máximo de venda ao governo (PMVG) CMED + 18% para o blinatumomabe ¹⁴³

Tabela 26. Custo de aquisição dos medicamentos por ciclo, com e sem desperdício

| Medicamento | Doses por aplicação (mcg) | Doses por ciclo | Frascos por ciclo (com desperdício) | Frascos por ciclo (sem desperdício) | Custo por ciclo (com desperdício) | Custo por ciclo (sem desperdício) |
|---------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Blinatumomabe | 14,10 | 28 | 28 | 14.10 | R\$249.318 | R\$125.549 |
| HC3 | | | | | R\$1.382 | |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3

O custo para a segunda quimioterapia de resgate padrão foi estimado considerando-se o valor da APAC para quimioterapia de câncer na infância e adolescência – 3ª linha (03.04.07.004-1), ou seja, R\$800,00 por ciclo. Conforme descrito anteriormente, pressupõe-se que tratamentos posteriores teriam 2 ciclos de duração (Tabela 22).

5.4.5.2 *Custo de Administração*

Para análise do custo de administração do medicamento, o caso base pressupõe que os pacientes tratados com blinatumomabe são hospitalizados pela duração completa do ciclo (28 dias). Porém, explorou-se também um cenário no qual o paciente seria hospitalizado somente nos 3 primeiros dias do ciclo, como no protocolo do estudo 20120215¹⁴⁴. Nessa análise de cenário, para o restante do ciclo (25 dias), assumiu-se que os pacientes receberiam a infusão de blinatumomabe em regime ambulatorial, com troca da bolsa a cada 2 dias (ou seja, bolsa para 48 horas). Com base neste cenário, calculou-se que ocorreriam 13 consultas ambulatoriais ao longo dos 25 dias restantes do ciclo de blinatumomabe. Para a HC3, assumiu-se que os pacientes permanecem internados por toda a duração do tratamento (6 dias) (

Tabela 28). Esse pressuposto é considerado conservador, pois pacientes em HC3 geralmente apresentam efeitos colaterais graves que podem exigir hospitalização prolongada¹⁴⁵.

Assumiu-se que pacientes em segunda terapia de resgate seriam tratados em regime hospitalar, com 16,8 diárias de hospitalização por ciclo, com base em um estudo francês de análise retrospectiva de prontuários de adultos com LLA de células B precursoras R/R¹⁴⁵. Especialistas locais no Brasil sugeriram que as estimativas desse estudo em adultos seriam essencialmente generalizáveis ao contexto pediátrico no Brasil¹⁴⁶.

O custo diário de administração do blinatumomabe (hospitalização e consultas ambulatoriais para troca da bolsa de infusão) foi calculado com base em dados do DATASUS (Tabela 27)¹⁴². A

Tabela 28 apresenta o custo de administração por ciclo do blinatumomabe, do HC3 e de uma segunda terapia de resgate.

Tabela 27. Custo unitário de administração

| Item | Custo diário |
|-----------------------|---------------------|
| Diária hospitalar | R\$551,77 |
| Consulta ambulatorial | R\$10,00 |

APAC, Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

Fonte: Custo médio de hospitalização de pacientes com LLA, obtido do SIGTAP-DATASUS para diária hospitalar; SIGTAP-DATASUS/APAC código 03.01.01.007-2 para consulta ambulatorial¹⁴²

Tabela 28. Custo de administração por ciclo de 4 semanas

| Medicamento | Diárias hospitalares | Consultas ambulatoriais | Custo hospitalar | Custo ambulatorial | Total |
|-----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|--------------------|-----------|
| Blinatumomabe | 28 | 0 | R\$15.449,56 | R\$0 | R\$15.450 |
| HC3 | 6 | 0 | R\$3.310,62 | R\$0 | R\$3.311 |
| 2ª terapia de resgate | 16,8 | 0 | R\$9.269,82 | R\$0 | R\$9.270 |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3

5.4.5.3 *Custo de Eventos Adversos*

O custo de eventos adversos não foi considerado explicitamente no modelo, pois assumiu-se que seriam capturados parcialmente no custo da atenção hospitalar e ambulatorial para administração de blinatumomabe, HC3 ou terapia de resgate posterior.

No estudo 20120215, a frequência de quaisquer eventos adversos grau ≥ 3 foi maior no grupo HC3 do que no grupo blinatumomabe (82,4% x 57,4%), bem como a frequência de eventos adversos de alto impacto econômico, como neutropenia (31,4% x 16,7%) e neutropenia febril (25,5% x 3,7%)¹²⁸. A incidência de eventos neurológicos grau ≥ 3 ou SLC foi pequena (<6%) nos dois grupos. Portanto, ao não considerar eventos adversos, o modelo de custo-efetividade provavelmente superestimou a RCEI do blinatumomabe em comparação a HC3 no Brasil.

5.4.5.4 *Custo do Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas*

A proporção de pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH-alo) no modelo de custo-efetividade foi de 88,9% no braço blinatumomabe e 85,2% no braço HC3, com base nos dados do estudo 20120215¹²⁸. No Brasil, o custo inicial do TCTH-alo é de cerca de R\$94.254¹⁴², baseado na análise de recursos hospitalares que estes pacientes utilizam em média (período de internação por tipo de leito e procedimentos vinculados). Esse valor inclui todos os custos relacionados a atividades de identificação do doador, coleta das células-tronco e preparo para o transplante. Além dos custos iniciais do TCTH-alo, o modelo considera os custos de seguimento após o transplante, estimados em R\$2.627,00 no primeiro ano e R\$1.313,50 no segundo ano pós-transplante¹⁴².

A Tabela 29 apresenta os custos gerais do TCTH-alo e a proporção de pacientes aos quais são atribuídos custos de seguimento no modelo. Essas proporções são baseadas no estudo retrospectivo de van Agthoven et al., que investigou os custos diretos com assistência à saúde

do TCTH-alo nos Países Baixos ao longo de um seguimento de 2 anos ¹⁴⁷. Pressupõe-se que tais porcentagens sejam generalizáveis à perspectiva brasileira. O estudo de van Agthoven et al. foi usado em análises anteriores de custo-efetividade do blinatumomabe na LLA R/R e tem sido geralmente aceito por agências de avaliação de tecnologias em saúde ^{115,148}.

Tabela 29. Custo do transplante alogênico de células-tronco por período

| Elemento do custo | Custo | Pacientes expostos ao custo |
|--------------------------|--------------|------------------------------------|
| Tratamento inicial | R\$94.254,25 | 100%* |
| Seguimento | | |
| 1 – 6 meses | R\$1.313,50 | 90% |
| 7 – 12 meses | R\$1.313,50 | 48% |
| 13 – 24 meses | R\$1.313,50 | 31% |

5.5 Análises de Sensibilidade para Caracterização da Incerteza

5.5.1 *Análise de Sensibilidade Determinística*

Para identificar os principais parâmetros do modelo que terão o maior impacto nos resultados, foram realizadas análises de sensibilidade univariadas determinísticas usando valores alternativos para parâmetros selecionados do modelo. Os parâmetros selecionados foram variados usando valores mínimos e máximos para ilustrar a sensibilidade dos resultados de custo-efetividade. Os parâmetros-chave do modelo foram variados usando intervalos de confiança (IC) de 95% ou erro padrão (EP) com base em dados empíricos, quando disponíveis. Na ausência de dados, foram usados valores correspondentes a $\pm 20\%$ dos valores do caso-base.

O modelo apresenta os resultados da análise de sensibilidade univariada determinística em forma de tabela ou diagrama de tornado.

O Apêndice 9.4 apresenta uma lista de todos os valores de parâmetros do modelo, com seus respectivos limites inferiores e superiores usados na análise de sensibilidade.

5.5.2 **Análise de Sensibilidade Probabilística**

Para testar a robustez dos resultados com relação à incerteza conjunta dos parâmetros, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) mediante simulação de Monte Carlo de segunda ordem. Nessa análise, a cada parâmetro do modelo foi atribuída uma distribuição de probabilidade, sendo em seguida gerados resultados de custo-efetividade associados à seleção simultânea de valores aleatórios da distribuição de cada um desses parâmetros.

A incerteza nas probabilidades de sobrevida foi representada por meio da incerteza nos parâmetros estimados do modelo de sobrevida, representados pela matriz de variância-covariância conjunta destes e também pela incerteza em torno do efeito do tratamento, derivada da análise de regressão de Cox, quando aplicável ¹⁴⁹. A abordagem estatística padrão para estimar variância e intervalos de confiança para HRs é pressupor a normalidade dos dados na escala logarítmica. Portanto, a incerteza dos HRs para SG foi representada na análise probabilística mediante distribuições log-normais, de acordo com as médias e ICs de 95% dos HRs.

Como as utilidades são limitadas a um intervalo de 0 a 1, foram variadas de acordo com distribuições beta. Assumiu-se que os custos de utilização de recursos de saúde seguiriam uma distribuição gama, que geralmente é uma boa candidata para representar incerteza de custos (os custos são restringidos a um intervalo de 0 a $+\infty$ [infinito positivo] e, muitas vezes, são extremamente assimétricos). Como não havia informações sobre a variabilidade de alguns desses parâmetros, o EP foi considerado como sendo 20% da estimativa pontual.

Os custos de aquisição dos medicamentos não variaram, por serem considerados certos.

A simulação de Monte Carlo foi executada com 5.000 iterações. Os resultados de cada iteração foram plotados em um plano de custo-efetividade e foram utilizados para derivar uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC). O modelo também calcula a média dos resultados simulados em todas as iterações.

O Apêndice 9.4 apresenta uma lista de todos os parâmetros de entrada do modelo com distribuições probabilísticas.

5.5.3 **Análise de Cenários**

Foram realizadas análises de cenário para avaliar o possível impacto de parâmetros de entrada, configurações ou pressupostos alternativos nos resultados do modelo. A Tabela 30 resume todos os cenários considerados.

Tabela 30. Descrição dos cenários analisados

| Nº | Cenário | Pressuposto do caso base | Pressuposto(s) do cenário |
|----|--|---|---|
| 1 | Horizontes de tempo mais curtos | 80 anos | 60 anos |
| 2 | | | 40 anos |
| 3 | Taxas de desconto mais altas | 5% para custos e QALYs | 10% para custos e QALYs |
| 4 | Ausência de descontos | 5% para custos e QALYs | 0% para custos e QALYs |
| 5 | Exclusão do desperdício | Desperdício incluído no modelo para todos os pacientes | Nenhum desperdício incluído no modelo para os pacientes |
| 6 | Modelo alternativo de SLE para blinatumomabe e HC3 | Modelo de Gompertz padrão ajustado conjuntamente | Modelos log-normais com fração de cura 2 ajustados conjuntamente |
| 7 | | | Modelos exponenciais com fração de cura 1 ajustados separadamente |
| 8 | | | Modelos exponenciais com fração de cura 1 ajustados conjuntamente |
| 9 | | | Modelos log-normais com <i>splines</i> ajustados conjuntamente |
| 10 | | | HRs dependentes de tempo aplicados à SLE estimada do braço HC3 no modelo exponencial com fração de cura |
| 11 | Modelo alternativo de SG para blinatumomabe e HC3 | Modelos de Weibull com fração de cura 2 ajustados conjuntamente | Modelos log-logísticos com fração de cura 1 ajustados conjuntamente |
| 12 | | | Modelos de Weibull com fração de cura 1 ajustados conjuntamente |
| 13 | | | Modelos de Gompertz com fração de cura 1 ajustados conjuntamente |

| Nº | Cenário | Pressuposto do caso base | Pressuposto(s) do cenário |
|----|--|---|---|
| 14 | | | Modelos de Weibull baseados em <i>splines</i> ajustados conjuntamente |
| 15 | | | HRs dependentes de tempo aplicados à SG estimada do braço HC3 no modelo de Weibull com fração de cura 2 |
| 16 | Imunossupressão prolongada 24 meses após TCTH-alo | Nenhum custo incluído a partir de 24 meses após TCTH-alo | Pressupõe 24 meses adicionais de imunossupressão |
| 17 | Exclusão de tratamentos posteriores | Inclui o custo de dois ciclos de segunda quimioterapia de resgate | Exclui os custos de possíveis tratamentos posteriores |
| 18 | Uso de utilidades do estudo ELIANA | Utilidades derivadas de um subgrupo do estudo TOWER (adultos com LLA R/R sem terapia de resgate prévia) | Usa utilidades derivadas do estudo ELIANA (tisagenlecleucel em pacientes com LLA pediátrica extensivamente pré-tratada) |
| 19 | TMP mais baixa para pacientes curados | TMP=21 | TMP=9 |
| 20 | | | TMP=15 |
| 21 | Número de diárias hospitalares do protocolo 20120215 | 28 dias de internação | Apenas 3 dias de internação, como no protocolo 20120215 |
| 22 | Utilidades semelhantes no estado PE | Utilidades no estado PE diferem entre os braços | Pressupõe que a utilidade do braço HC3 no estado PE é igual à do blinatumomabe |
| 23 | Diferentes horizontes de cura | 5 anos | 2 anos |
| 24 | | | 10 anos |
| 25 | Curvas de SLE e SG baseadas no recorte de dados da análise primária do estudo 20120215 | Usa o recorte de dados da análise interina solicitada pela EMA (data de corte: setembro de 2020) | Usa o recorte de dados da análise primária do estudo (data de corte: julho de 2019) |
| 26 | | | Bolsa para 48 horas (mais detalhes a seguir) |
| 27 | Diferentes tempos de infusão (reduzem desperdício) | Inclui desperdício (bolsa para 24 horas) | Bolsa para 72 horas (mais detalhes a seguir) |
| 28 | | | Bolsa para 96 horas (mais detalhes a seguir) |

| Nº | Cenário | Pressuposto do caso base | Pressuposto(s) do cenário |
|----|--|--|---|
| 29 | Mix de tratamentos posteriores baseado no estudo 20120215 | 100% dos pacientes com ocorrência de evento são submetidos a um segundo tratamento de resgate, o que reflete a prática clínica brasileira | Apenas 29,6% dos pacientes randomizados para HC3 e 14,8% dos randomizados para blinatumomabe recebem tratamento posterior; 63% do braço HC3 e 13% do braço blinatumomabe recebem blinatumomabe como o tratamento posterior. |
| 30 | | | Ao ocorrer um evento, 100% dos pacientes recebem o mix de tratamentos posteriores baseado no estudo 20120215. |
| 31 | Internação prolongada no braço HC3 e exclusão dos custos de desperdício do blinatumomabe | Pressupõe 6 dias de internação para pacientes do braço HC3 e inclui o desperdício de medicamento nos custos de tratamento do braço blinatumomabe | Pressupõe 28 dias de internação para pacientes do braço HC3 (mesma duração que no braço blinatumomabe), pois acredita-se que pacientes submetidos à quimioterapia seriam hospitalizados por mais tempo devido aos efeitos tóxicos desta; também exclui os custos de desperdício do blinatumomabe |
| 32 | Uso de SG ajustada por <i>crossover</i> para pacientes do braço HC3 | Usa dados de SG conforme a análise por intenção de tratar | No estudo 20120215, houve <i>crossover</i> de alguns pacientes do braço HC3 para o braço blinatumomabe, geralmente após recidiva. Para estimar o impacto da troca de tratamento na SG dos pacientes originalmente tratados com HC3, foi utilizado o método de ajuste em dois estágios sem nova censura dos dados (<i>Latimer & Abrams, 2014; Latimer et al, 2020</i>) |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; HR, hazard ratio; PE, pós-evento; QALY, anos de vida ajustados por qualidade; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de eventos; TCTH-alo, transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico; TMP, taxa de mortalidade padronizada.

Na análise do caso base, os custos do blinatumomabe foram calculados assumindo um tempo de infusão de 24 horas, com desperdício considerável. Porém, é possível justificar uma

redução do desperdício de blinatumomabe e dos custos de medicamento correspondentes porque é possível preparar bolsas para infusão IV contínua em 48, 72 e 96 horas e, conseqüentemente, que implicam diferentes custos de medicamento (ver Tabela 31). O impacto da utilização de tempo de infusão maiores foi testado nas análises de cenário. Para estes cenários alternativos, o número de frascos-ampola necessários para cada tempo de infusão diferente foi obtido do Resumo das Características do Medicamento do blinatumomabe ¹⁵⁰.

Tabela 31. Custo do blinatumomabe por ciclo dependendo do tamanho da bolsa de infusão

| Tamanho da bolsa | da | Nº de bolsas por ciclo | Nº de frascos por bolsa[^] | Nº de frascos por ciclo | Custo por ciclo |
|-------------------------|-----------|-------------------------------|--|--------------------------------|------------------------|
| 24 horas | | 28 | 1 | 28 | R\$249.318 |
| 48 horas | | 14 | 1 | 14 | R\$124.659 |
| 72 horas | | 9* | 2 | 19 | R\$169.180 |
| 96 horas | | 7 | 2 | 14 | R\$124.659 |

A linha em negrito representa o caso base. Os demais representam o caso com valor médio de área de superfície corpórea de 0,94m².

* Número de bolsas arredondado para baixo; para cobrir o dia restante do ciclo, adiciona-se 1 frasco-ampola ao total de 18 frascos por ciclo.

[^] O número de frascos por bolsa considerando uma dose de 15 mcg/m²/dia foi obtido do Resumo das Características do Medicamento do blinatumomabe; ver Tabela 7.¹⁵⁰

5.6 Principais Características do Modelo

A Tabela 32 apresenta as principais características e pressupostos do modelo.

Tabela 32. Pressupostos do modelo

| Pressuposto | Caso base do modelo | Justificativa e fundamentação |
|------------------------------------|--|--|
| Tipo de modelo | Análise de sobrevida particionada | A abordagem considera a evolução progressiva e crônica da LLA, na qual os pacientes passam por uma série de estados de saúde claramente definidos e mutuamente excludentes. Análises de sobrevida particionadas são comumente usadas e aceitas para avaliação da custo-efetividade de terapias na LLA |
| Horizonte temporal | <i>Lifetime</i> | Diretrizes metodológicas brasileiras para avaliação econômica |
| Taxa de desconto | 5% para custos, 5% para desfechos | Diretrizes metodológicas brasileiras para avaliação econômica |
| Duração do ciclo | 4 semanas | Compatível com a duração de um ciclo de tratamento no ensaio clínico 20120215 do blinatumomabe |
| Mortalidade na população geral | Incorpora mortalidade por todas as causas específica para a população brasileira, ajustada por idade e sexo | Assegura que o risco de morte não seja inferior ao da população geral em nenhum ciclo. Isso ajuda a evitar que o benefício do tratamento seja superestimado |
| EAs | Não foram incluídos EAs | Como o perfil de segurança do blinatumomabe é mais favorável comparado ao do HC3, excluir EAs é uma abordagem conservadora |
| Composição da terapia subsequente | A composição dos tratamentos subsequentes foi baseada na prática clínica brasileira | Dados disponíveis mais relevantes |
| Impacto da terapia subsequente | As alternativas de tratamento subsequentes só afetam os custos de aquisição e administração de medicamentos. Custos referentes a EAs e desutilidades não são considerados para tratamentos posteriores | Pressupõe que o efeito dos tratamentos posteriores na SG seja refletido adequadamente nas extrapolações dos dados de SG |
| Curvas de sobrevida paramétricas | Modelos paramétricos de SLE e SG foram ajustados conjuntamente com os dados dos braços blinatumomabe e HC3 obtidos do estudo 20120215 | Diagnósticos do modelo de sobrevida, medidas da qualidade de ajuste e a plausibilidade clínica indicaram que o uso de modelos ajustados conjuntamente seria apropriado |
| Efeito do tratamento a longo prazo | Considera-se que o tratamento só tem impacto na SG até 5 anos | Pesquisas anteriores do blinatumomabe consideraram um efeito do tratamento a longo prazo, embasado nas opiniões de especialistas clínicos e em evidências de ensaios clínicos; submissões anteriores do blinatumomabe a agências de análise de tecnologia |

| Pressuposto | Caso base do modelo | Justificativa e fundamentação |
|---|---|--|
| SG nos braços HC3 e blinatumomabe | Modelo de Weibull com fração de cura 2 para o braço HC3 e dados de SG do braço blinatumomabe do estudo 20120215 | em saúde geralmente aceitaram como pressuposto um efeito de longo prazo até o horizonte de cura. O horizonte de tempo aceito para cura foi validado por especialistas clínicos e evidências da literatura Entre os modelos de sobrevivência com fração de cura, este apresentou um dos menores valores de AIC/BIC, extrapolações de longo prazo plausíveis e bom ajuste visual aos dados de curto prazo. O modelo também sugeriu perfis de <i>hazard rate</i> e <i>hazard ratio</i> plausíveis. A plausibilidade clínica das extrapolações foi validada por médicos especialistas |
| SLE nos braços HC3 e blinatumomabe | Modelos paramétricos de Gompertz ajustados conjuntamente para o braço HC3 e dados de SLE do braço blinatumomabe do estudo 20120215 | Dentre os modelos com fração de cura, o modelo de Gompertz apresentou um dos menores valores de AIC/BIC, extrapolações de longo prazo plausíveis e bom ajuste visual aos dados de curto prazo. O modelo também sugeriu perfis de <i>hazard rate</i> e <i>hazard ratio</i> plausíveis. A plausibilidade clínica das extrapolações foi validada por médicos especialistas |
| Custo de medicamento: unitário | Custo unitário dos medicamentos baseado no SIGTAP-DATASUS ou o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) constante da lista da CMED + 18% (aproximadamente 5% de desconto sobre este valor) | Mais relevante para o Brasil |
| Custo de medicamento: compartilhamento de frascos | Não prevê compartilhamento de frascos | Como o número de pacientes na população modelada é pequeno, não se espera que o compartilhamento de frascos seja uma opção viável no mundo real |
| Custo de administração: unitário | Custo de administração unitário identificado a partir de dados do SIGTAP-DATASUS. | Foi realizado um estudo separado deste banco de dados para obter os custos mais relevantes para o Brasil |
| Valores de utilidade | Medidas de QLQ-C30 PRO do estudo TOWER remapeadas ao EQ-5D por estado de saúde e braço de tratamento. Para corresponder ao histórico de tratamento dos pacientes em primeira recidiva, foram considerados somente os pacientes sem terapia de resgate prévia. | O EQ-5D é um instrumento genérico de qualidade de vida baseada em preferências, geralmente preferido pelas agências de avaliação de tecnologias em saúde |

Legenda: AIC, critério de informação de Akaike; BIC, critério de informação bayesiano; EA, evento adverso; HR, hazard ratio; SG, sobrevivência global; SLE, sobrevivência livre de eventos.

5.7 Resultados

5.7.1 Caso Base

A Tabela 33 resume os desfechos de saúde e custo previstos para o blinatumomabe e para o HC3 no modelo de custo-efetividade com horizonte temporal *lifetime*, bem como desfechos incrementais para a comparação entre os dois tratamentos. O custo *lifetime* para pacientes tratados com blinatumomabe foi de R\$ 351.898, contra R\$ 97.302 para pacientes tratados com HC3. Estima-se um ganho de 10,10 QALY para tratados com blinatumomabe e 6,38 QALY para tratados com HC3. Essa combinação de custos e desfechos se traduz em uma RCEI de R\$68.469 por QALY ganho com o uso de blinatumomabe ao invés de HC3.

Tabela 33. Resultados do caso base, blinatumomabe x HC3

| Tratamento | Desfechos absolutos | | | Desfechos incrementais | | | RCEI | |
|------------|---------------------|-------|-------|------------------------|------|------|-----------|-----------|
| | Custo | AVG | QALY | Custo | AVG | QALY | Por AVG | Por QALY |
| Blin | R\$351.898 | 11,89 | 10,10 | R\$254.596 | 3,97 | 3,72 | R\$64.133 | R\$68.469 |
| HC3 | R\$97.302 | 7,92 | 6,38 | - | - | - | - | - |

Legenda: AVG, anos de vida ganhos; Blin, blinatumomabe; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; QALY, anos de vida ajustados por qualidade de vida; RCEI, razão de custo-efetividade incremental

A Tabela 34 apresenta os desfechos de saúde e custos desagregados para os dois braços de tratamento ao longo do horizonte de 80 anos do modelo.

Tabela 34. Resultados desagregados

| | Blinatumomabe | HC3 |
|---------------------------------|----------------------|------------|
| AVG com desconto | | |
| Total de AVG | 11,89 | 7,92 |
| AVG sem desconto | | |
| Total de AVG | 23,89 | 15,55 |
| QALY com desconto | | |
| Total de QALY | 10,10 | 6,38 |
| QALY sem desconto | | |
| Total de QALY | 20,72 | 13,09 |
| Custos descontados (R\$) | | |
| Aquisição do(s) medicamento(s) | 245.070 | 1.320 |
| Hospitalização | 15.186 | 3.163 |
| TCTH | 85.097 | 81.555 |
| Tratamentos posteriores | 6.544 | 11.264 |
| Custo total | 351.898 | 97.302 |

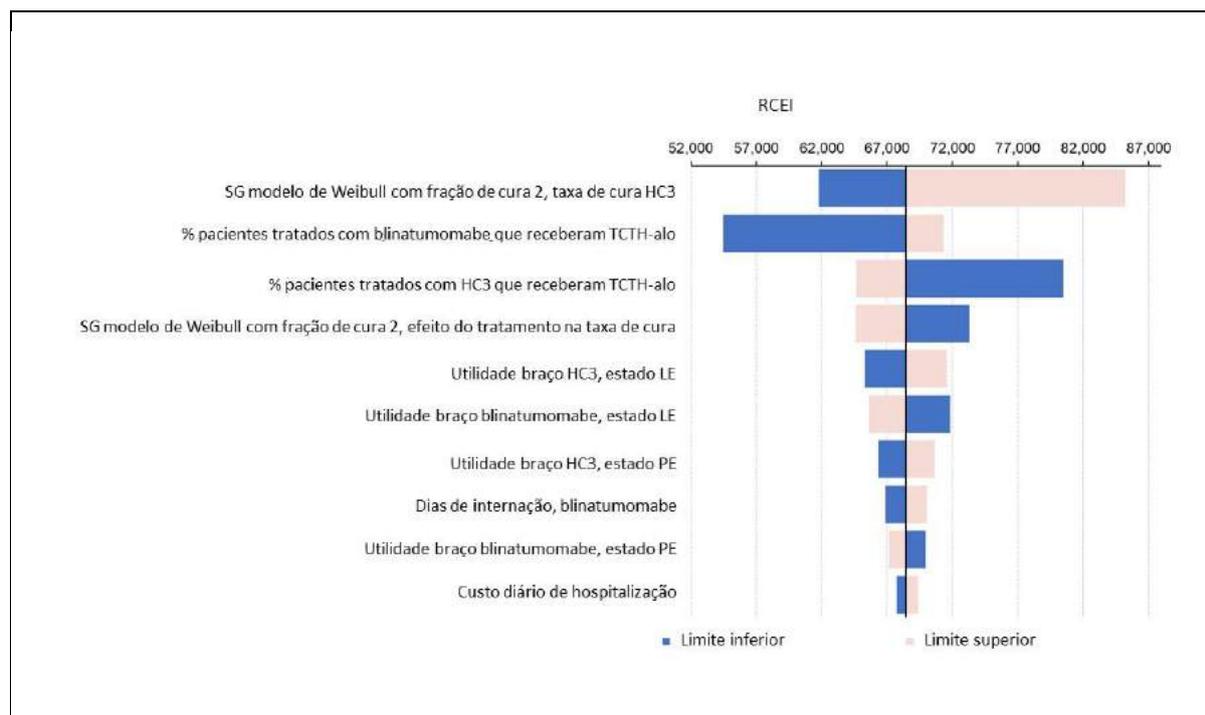
Legenda: AVG, anos de vida ganhos; QALY, anos de vida ajustados por qualidade de vida; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas.

5.7.2 **Resultados das Análises de Sensibilidade**

5.7.2.1 *Determinística*

Os 10 parâmetros que tiveram o maior impacto na RCEI quando variados entre seus limites superior e inferior na análise de sensibilidade univariada determinística são apresentados na Figura 19. Os resultados foram mais sensíveis aos parâmetros de Weibull da distribuição de SG, taxas de transplante e utilidades.

Figura 19. Resultados da análise de sensibilidade determinística, blinatumomabe x HC3



Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; RCEI = razão de custo-efetividade incremental; LE, livre de eventos; SG, sobrevida geral; SLE, sobrevida livre de eventos; PE, pós-evento; TCTH-alo, transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico.

5.7.2.2 Probabilística

A Tabela 35 apresenta as médias dos resultados da análise probabilística para cada braço de tratamento, gerados ao longo de 5.000 iterações, bem como os resultados incrementais da comparação blinatumomabe x HC3. A RCEI média probabilística (R\$68.700) ficou bem próxima à RCEI determinística do caso base (R\$68.469). As diferenças entre os resultados das análises determinística e probabilística são atribuíveis a diferenças nos AVG incrementais e, portanto, nos QALY incrementais, provavelmente devido à incerteza inerente à modelagem de sobrevida.

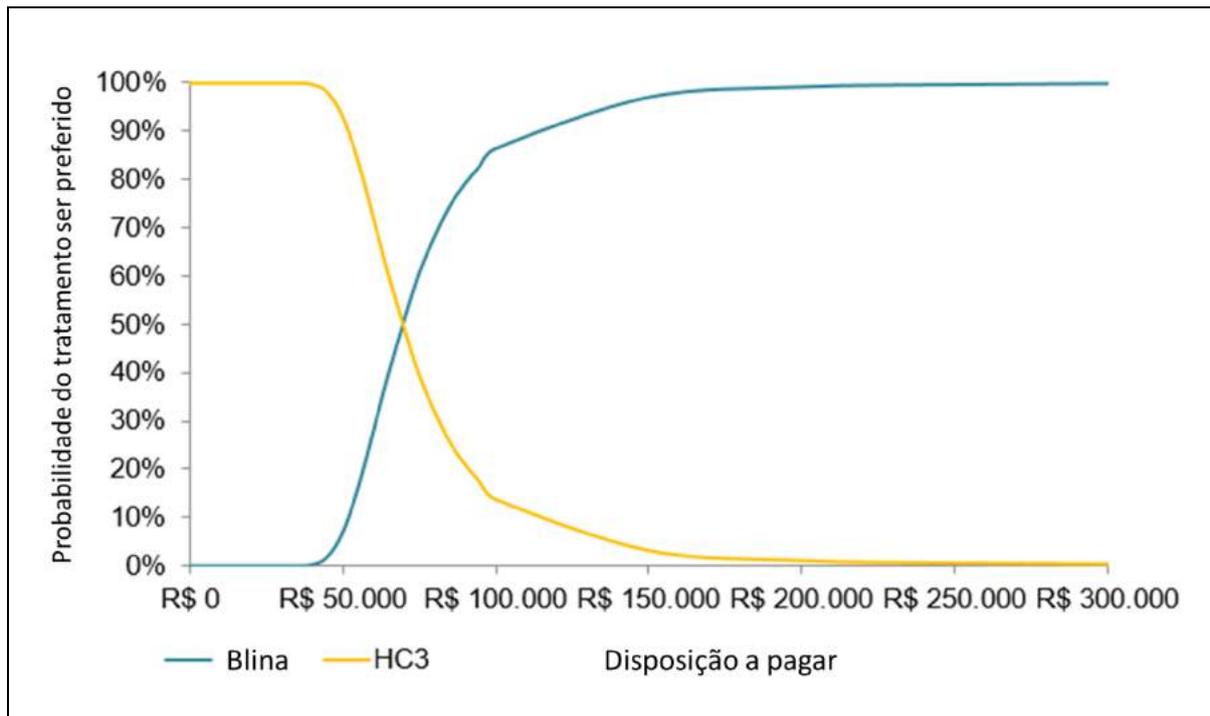
Tabela 35. Resultados da análise probabilística, blinatumomabe x HC3

| Tratamento | Desfechos absolutos | | | Desfechos incrementais | | | RCEI | |
|------------|---------------------|-------|-------|------------------------|------|------|-----------|-----------|
| | Custo | AVG | QALY | Custo | AVG | QALY | Por AVG | Por QALY |
| Blin | R\$351.932 | 11,82 | 10,04 | R\$254.091 | 3,95 | 3,70 | R\$64.384 | R\$68.700 |
| HC3 | R\$97.841 | 7,88 | 6,34 | - | - | - | - | - |

Legenda: AVG, anos de vida ganhos; Blin, blinatumomabe; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; QALY, anos de vida ajustados por qualidade de vida; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

A Figura 20 apresenta as curvas de aceitabilidade da custo-efetividade (CEAC) do blinatumomabe em comparação a HC3. As curvas ilustram a probabilidade de o blinatumomabe ser custo-efetivo em vários limiares de disposição em pagar. Com um limiar de R\$95.000, o blinatumomabe tem 83,1% de probabilidade de ser custo-efetivo em relação a HC3.

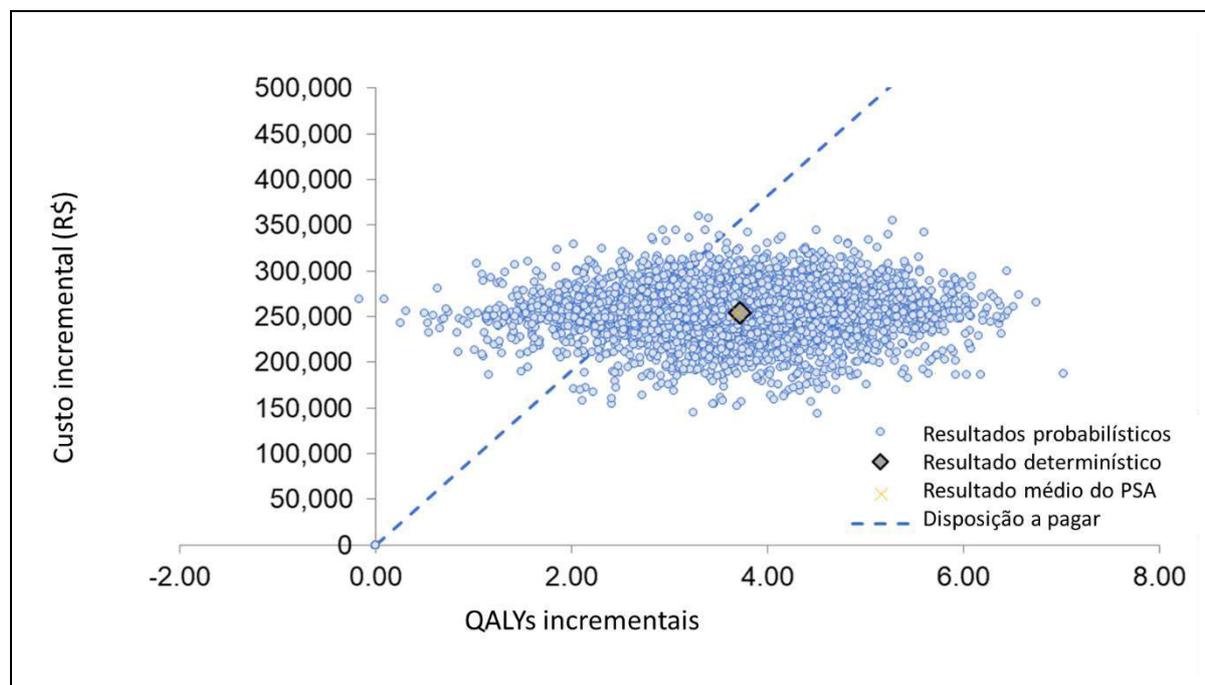
Figura 20. Curva de aceitabilidade da custo-efetividade: blinatumomabe versus HC3



Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; WTP, disposição em pagar. Probability treatment is preferred = Probabilidade de tratamento ser preferido

A Figura 21 apresenta o *scatterplot* de custo-efetividade.

Figura 21. Scatterplot de custo-efetividade: blinatumomabe versus HC3



Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; PSA, análise de sensibilidade probabilística; QALY, anos de vida ajustados por qualidade de vida. Incremental costs (R\$) = Custos incrementais (R\$). Incremental QALYs = QALYs incrementais. Probabilistic results = Resultados probabilísticos; Deterministic results = Resultados determinísticos; Mean PSA Results = Média da PSA

5.7.3 **Análise de Cenários**

Várias análises de cenário (descritas em detalhe na seção 5.5.3) foram realizadas para avaliar o impacto de alterações estruturais dos pressupostos e parâmetros de entrada do modelo. A Tabela 36 apresenta os resultados das diferentes análises de cenários de blinatumomabe x HC3.

O cenário no qual o número de diárias de hospitalização no braço HC3 foi igual ao do braço blinatumomabe e o desperdício de blinatumomabe não foi incluído nos custos do tratamento resultou no menor valor de RCEI (R\$32.632). O cenário no qual foram aplicadas taxas de desconto de 10% teve o maior impacto negativo na RCEI (R\$109.736), sendo o único cenário que colocou a RCEI acima do limiar de 3 vezes o PIB per capita. Porém, esse cenário não é plausível, especialmente considerando o momento atual, onde a taxa real de juros é negativa. Em geral, os resultados das análises de cenário indicaram que a RCEI estimada manteve robustez face a uma ampla gama de parâmetros e pressupostos alternativos.

Tabela 36. Resultados das análises de cenário: blinatumomabe x HC3

| Nº | Cenário | Custo incremental (R\$) | QALY incrementais | RCEI (R\$/QALY) | Diferença em relação ao caso base |
|----|--|-------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------|
| | Caso base | 254.596 | 3,72 | 68.469 | - |
| 1 | Horizonte temporal de 60 anos | 254.594 | 3,72 | 68.470 | 2 |
| 2 | Horizonte temporal de 40 anos | 254.437 | 3,67 | 69.370 | 901 |
| 3 | 10% de desconto | 254.194 | 2,32 | 109.736 | 41.267 |
| 4 | Sem descontos | 257.348 | 7,63 | 33.731 | -34.738 |
| 5 | Exclusão do desperdício de blinatumomabe | 132.936 | 3,72 | 35.751 | -32.718 |
| 6 | SLE: Modelos log-normais com fração de cura 2 ajustados conjuntamente | 258.786 | 3,72 | 69.620 | 1.151 |
| 7 | SLE: Modelos exponenciais com fração de cura 1 ajustados separadamente | 256.085 | 3,71 | 68.940 | 471 |
| 8 | SLE: Modelos exponenciais com fração de cura 1 ajustados conjuntamente | 254.589 | 3,70 | 68.755 | 287 |
| 9 | SLE: Modelos log-normais com <i>splines</i> ajustados conjuntamente | 258.224 | 3,73 | 69.311 | 842 |
| 10 | SLE: HRs dependentes de tempo aplicados à SLE estimada do braço HC3 no modelo exponencial com fração de cura | 256.836 | 3,72 | 69.119 | 650 |
| 11 | SG: Modelos log-logísticos com fração de cura 1 ajustados conjuntamente | 254.835 | 3,81 | 66.883 | -1.585 |
| 12 | SG: Modelos de Weibull com fração de cura 1 ajustados conjuntamente | 254.782 | 3,68 | 69.254 | 785 |

| Nº | Cenário | Custo incremental (R\$) | QALY incrementais | RCEI (R\$/QALY) | Diferença em relação ao caso base |
|----|---|-------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------|
| 13 | SG: Modelos de Gompertz com fração de cura 1 ajustados conjuntamente | 254.856 | 3,67 | 69.375 | 907 |
| 14 | SG: Modelos de Weibull baseados em <i>splines</i> ajustados conjuntamente | 254.691 | 3,82 | 66.746 | -1.722 |
| 15 | SG: HRs dependentes de tempo aplicados à SG estimada do braço HC3 no modelo de Weibull com fração de cura 2 | 254.411 | 3,49 | 72.954 | 4.485 |
| 16 | Pressupõe imunossupressão prolongada 24 meses após TCTH-alo | 254.610 | 3,72 | 68.473 | 4 |
| 17 | Exclui tratamentos posteriores | 259.316 | 3,72 | 69.738 | 1.269 |
| 18 | Usa utilidades do estudo ELIANA | 254.596 | 3,55 | 71.637 | 3.168 |
| 19 | Pressupõe TMP=9 | 254.388 | 4,33 | 58.686 | -9.783 |
| 20 | Pressupõe TMP=15 | 254.498 | 3,99 | 63.835 | -4.633 |
| 21 | Número de diárias hospitalares baseado na bula do blinatumomabe | 241.164 | 3,72 | 64.857 | -3.612 |
| 22 | Pressupõe que utilidades permanecem as mesmas no estado pós-evento | 254.596 | 3,59 | 70.982 | 2.514 |
| 23 | Pressupõe horizonte de cura de 2 anos | 254.723 | 3,47 | 73.449 | 4.980 |
| 24 | Pressupõe horizonte de cura de 10 anos | 254.592 | 3,76 | 67.645 | -824 |

| Nº | Cenário | Custo incremental (R\$) | QALY incrementais | RCEI (R\$/QALY) | Diferença em relação ao caso base |
|----|---|-------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------|
| 25 | Curvas de SLE e SG baseadas no recorte de dados da análise primária do estudo 20120215 | 254.152 | 3,72 | 68.272 | -196 |
| 26 | Bolsa de infusão para 48 horas | 132.061 | 3,72 | 35.515 | -32.954 |
| 27 | Bolsa de infusão para 72 horas | 175.823 | 3,72 | 47.284 | -21.184 |
| 28 | Bolsa de infusão para 96 horas | 132.061 | 3,72 | 35.515 | -32.954 |
| 29 | Só uma parte dos pacientes no estado pós-evento recebe tratamentos posteriores; a proporção segue a distribuição observada no estudo 20120215 | 236.096 | 3,72 | 63.493 | -4.976 |
| 30 | Todos os pacientes no estado pós-evento recebem tratamentos posteriores, conforme a distribuição observada no estudo 20120215 | 242.107 | 3,72 | 65.110 | -3.359 |
| 31 | Pressupõe internação prolongada no braço HC3 (28 dias) e exclui os custos de desperdício do blinatumomabe | 121.339 | 3,72 | 32.632 | -35.837 |
| 32 | Uso de SG ajustada por <i>crossover</i> para pacientes do braço HC3, sem nova censura | 254.930 | 4,14 | 61.640 | -6.829 |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; PE, pós-evento; QALY, anos de vida ajustados por qualidade; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de eventos; TCTH-alo, transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico; TMP, taxa de mortalidade padronizada.

6. Impacto Orçamentário

6.1 Estrutura do Modelo

O modelo de impacto orçamentário estima o número de pacientes elegíveis para uso de blinatumomabe com base em dados epidemiológicos nacionais brasileiros. A previsão da participação de mercado anual foi usada para estimar o número de pacientes efetivamente em uso de blinatumomabe em comparação com HC3. Com base no número previsto de pacientes tratados, foram calculados os custos totais, que incluíram os custos de aquisição de medicamentos para blinatumomabe e HC3 para pacientes de alto risco em primeira recidiva, internações hospitalares, consultas ambulatoriais e TCTH-alo. O impacto orçamentário anual é a diferença total calculada entre um mercado com blinatumomabe e um mercado sem blinatumomabe.

Com base nas estimativas de sobrevida livre de eventos e sobrevida global observadas nos braços blinatumomabe e HC3 do estudo 20120215, foi obtida a proporção de recidivas após 1 ano para determinar o número de pacientes que recidivaram em cada braço. Essa proporção será usada para calcular o número de recidivas evitadas pela introdução do blinatumomabe na primeira recidiva de alto risco (mais detalhes na seção 6.8).

6.1.1 *Perspectiva do Modelo*

O modelo adota a perspectiva do SUS ¹⁰⁶.

6.1.2 *Horizonte Temporal do Modelo*

O impacto orçamentário é calculado anualmente durante 5 anos consecutivos após o lançamento do blinatumomabe para a indicação pediátrica de primeira recidiva de alto risco. Uma vez que o modelo de impacto orçamentário visa a comparar gastos anuais e o horizonte de tempo do modelo é curto, não é necessário incluir taxa de desconto¹⁰⁶.

6.2 População Alvo

De acordo com dados do DATASUS, o número esperado de pacientes em primeira recidiva elegíveis para uso de blinatumomabe no ano 1 é 163 ¹⁴². Não foi possível identificar, a partir dos dados brasileiros, a proporção efetiva de pacientes de alto risco que corresponde à

definição do estudo 20120215; portanto, para este cálculo, decidiu-se utilizar uma proporção de 31,2% dos pacientes elegíveis em primeira recidiva (ou seja, 163 pacientes no ano 1), que serão considerados de alto risco ^{151,152}. Isso corresponde a 51 pacientes no ano 1. Desses, espera-se que 57% sofram uma segunda recidiva ^{15,23,26,113}, o que corresponde a 29 pacientes em segunda recidiva no ano 1.

6.3 Participação no Mercado

A Tabela 37 apresenta a participação de mercado esperada dos tratamentos na primeira recidiva de LLA em pacientes de alto risco no Brasil.

Tabela 37. Participação de mercado esperada

| | Mix atual de intervenções (sem blinatumomabe) | | | | | Mix futuro de intervenções (com blinatumomabe) | | | | |
|-------------------------------|--|----------|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|----------|
| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| Primeira recidiva, alto risco | | | | | | | | | | |
| Blinatumomabe | | | | | | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% |
| HC3 | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 60% | 50% | 40% | 30% | 20% |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3

O número esperado de pacientes tratados com blinatumomabe e HC3 pode ser calculado pela aplicação da participação de mercado apresentada na Tabela 37 aos pacientes elegíveis a cada ano (Tabela 38).

Tabela 38. Número esperado de pacientes, mix futuro de intervenções

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Blinatumomabe | 20 | 26 | 31 | 37 | 42 | 156 |
| HC3 | 31 | 26 | 21 | 16 | 11 | 103 |
| Pacientes elegíveis | 51 | 51 | 52 | 52 | 53 | 259 |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para pacientes de alto risco bloco 3.

Obs.: A soma pode não ser perfeita devido ao arredondamento.

6.4 Evidências Clínicas

Este modelo utiliza os dados de SLE e SG do estudo 20120215 (recorte de dados da análise interina solicitada pela EMA).¹⁵³. As curvas de SLE e SG estimadas para o horizonte de 12 meses (conforme descrito na seção sobre análise de custo-efetividade) foram utilizadas para determinar a proporção de pacientes com recidiva após 1 ano (Tabela 39).

Para o blinatumomabe, 86,8% permaneciam vivos em 1 ano e 73,3% ainda não haviam passado por um evento. Portanto, assumiu-se que a diferença (86,8%-73,3% = 13,6%) representa a proporção de pacientes com recidiva. O mesmo cálculo foi realizado no braço HC3, resultando em 30,7% dos pacientes com recidiva ao final de 1 ano.

Considerar recidivas somente no primeiro ano ajuda a tornar o modelo compreensível ao mesmo tempo em que demonstra o benefício de utilizar o blinatumomabe em etapas mais precoces do planejamento de tratamento. Ao comparar as proporções de recidiva aos 24 e 36 meses no estudo 20120215, mantém-se a diferença a favor do blinatumomabe em relação a HC3. Portanto, considerar apenas as recidivas evitadas até 1 ano neste modelo pode ser considerado uma abordagem conservadora.

Tabela 39. Dados clínicos do estudo 20120215 incluídos no modelo para determinar a proporção de recidivas após 12 meses

| | SLE | SG | Recidiva |
|-----------|-------|-------|----------|
| BLINCYTO® | 73,3% | 86,8% | 13,6% |
| HC3 | 43,2% | 74,0% | 30,7% |

SLE, sobrevida livre de eventos; SG, sobrevida global.

No mix de intervenções atual, 100% dos pacientes recebem HC3 (ou seja, 51 pacientes no ano 1). Após aplicar os 57% da literatura para obter os pacientes em segunda recidiva, o

modelo calcula 29 pacientes em segunda recidiva. Usando uma proporção de recidiva de 30,7% para HC3, 16 dos 51 pacientes teriam recidiva ao final de 1 ano.

Tendo em vista que a incidência de recidiva com blinatumomabe é menor do que a incidência com HC3, menos pacientes com segunda recidiva serão observados quando for considerado o mix de intervenções futuro. Portanto, o modelo usa a proporção de recidivas em 1 ano apresentada na Tabela 39 para calcular o número de pacientes com segunda recidiva quando o mix de intervenções futuro for adotado. A diferença nas segundas recidivas (ou seja, 3 no ano 1) entre o mix de intervenções atual (ou seja, 16 recidivas no braço HC3) e futuro (ou seja, 9 recidivas no braço HC3) é usada para ajustar o número total de segundas recidivas esperado na mix de intervenções futuro (ou seja, 29 - 3 = total de 26 segundas recidivas no ano 1 de adoção do mix de intervenções futuro). Cálculos semelhantes foram realizados para calcular as segundas recidivas no mix de intervenções futuro para os outros anos (Tabela 40).

Tabela 40. Cálculo detalhado de segundas recidivas: mix de intervenções atual x futuro

| Mix de intervenções atual | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Cumulativo |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Primeira recidiva, alto risco | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 262 |
| Tratados com blinatumomabe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tratados com HC3 | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 262 |
| Recidivas com blinatumomabe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Recidivas com HC3 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 81 |
| Segundas recidivas (mix de intervenções atual) | 29 | 30 | 30 | 30 | 30 | 149 |

| Mix de intervenções futuro | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Cumulativo |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Primeira recidiva, alto risco | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 262 |
| Tratados com blinatumomabe | 21 | 26 | 31 | 37 | 43 | 158 |
| Tratados com HC3 | 31 | 26 | 21 | 16 | 11 | 104 |
| Recidivas com blinatumomabe | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | 21 |
| Recidivas com HC3 | 9 | 8 | 6 | 5 | 3 | 32 |
| Segundas recidivas (mix de intervenções futuro) | 26 | 25 | 24 | 24 | 23 | 122 |

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Cumulativo |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| Recidivas evitadas | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 | 27 |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3

6.5 Utilização de Recursos e Custos

Os custos referentes aos medicamentos e custos de administração são os mesmos utilizados no modelo de custo efetividade, descritos nas seções 5.4.5.1 e 5.4.5.2, respectivamente. O custo com transplante também segue o apresentado no modelo de custo-efetividade, vide seção 5.4.5.4. Levando em consideração a prática clínica brasileira, não foi considerado o procedimento de TCTH-alo em pacientes após segunda recidiva..

6.6 Análises de Cenário para Caracterização da Incerteza

Vários cenários serão analisados para avaliar a incerteza dos resultados do modelo. A Tabela 41 apresenta uma visão geral desses cenários.

Tabela 41. Descrição dos cenários analisados

| Nº | Cenário | Pressuposto do caso base | Pressuposto(s) do cenário |
|----|---|--|---|
| 1 | Tempo de infusão: 48 horas | Inclui o desperdício do blinatumomabe | Menor desperdício de blinatumomabe pelo uso de bolsa de 48 horas |
| 2 | Exclui os custos do TCTH-alo | Inclui os custos do TCTH-alo: 88,9% no braço blinatumomabe e 85,2% no braço HC3 | Exclui os custos relacionados ao TCTH-alo |
| 3 | Menor utilização do blinatumomabe em primeira recidiva | Participação no mercado começa em 40% no ano 1 e atinge 80% no ano 5 | Participação no mercado começa em 20% no ano 1 e atinge 65% no ano 5 |
| 4 | Maior proporção de primeira recidiva em pacientes de alto risco | Oskarsson et al. 2016 (31,2%) | Tallen et al. 2010 (41,4%) |
| 5 | Exclui os custos da segunda recidiva | Inclui os custos da segunda recidiva (considera que 100% dos pacientes que recebem tratamento padrão terão segunda recidiva) | Considera somente os custos da primeira recidiva de pacientes com LLA de células B precursoras de alto risco |
| 6 | Altera a fonte dos dados de eficácia para as estimativas de K-M em 12 meses | Estimativas de sobrevida (tanto SLE quanto SG) em 12 meses obtidas do modelo de custo-efetividade | Estimativas K-M de sobrevida (tanto SLE quanto SG) em 12 meses obtidas do estudo 20120215 (corte dos dados em setembro de 2020) |

K-M, Kaplan-Meier; TCTH-alo, transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

6.7 Configurações Alternativas do Modelo

As seguintes opções também estão disponíveis no modelo e se encontram na planilha *Settings*:

- Excluir desperdício do blinatumomabe? YES/NO. Ao selecionar NO, o modelo pressupõe um frasco-ampola por dia; caso contrário, o conteúdo de um frasco-ampola pode ser usado ao longo de vários dias, dependendo do tempo de infusão da bolsa.
- Incluir custos do TCTH-alo? YES/NO. Ao selecionar YES, o modelo inclui os custos do TCTH-alo.
- Incluir custos da segunda recidiva em tratamento padrão? YES/NO. Ao selecionar YES, o modelo inclui os custos do tratamento padrão na segunda recidiva.

6.8 Pressupostos do Modelo

A Tabela 42 resume os pressupostos do modelo.

Todos os custos são atribuídos ao primeiro ano da coorte. De qualquer maneira, espera-se que a maioria dos custos ocorra apenas no primeiro ano para pacientes pediátricos em primeira recaída de alto risco de LLA de células B precursoras, uma vez que tanto o esquema de dosagem do blinatumomabe quanto o HC3 se estendem por apenas um mês no máximo. A maioria dos custos de transplante também deve ocorrer neste primeiro ano, considerando que o tempo médio até o transplante é de 1,9 meses, com os custos de seguimento no segundo ano sendo a exceção (ou seja, apenas 0,4% dos custos totais do TCTH-alo).

Ao calcular o número de segundas recidivas evitadas, apenas as estimativas K-M no ano 1 do estudo 20120215 foram consideradas. Essa decisão foi proposital, para manter o cálculo o mais simples possível. Espera-se que a maior parte do ganho ocorra neste primeiro ano, e o estudo 20120215 mostrou que o ganho de eficácia é mantido ao longo de três anos ao examinar a sobrevivência livre de eventos. Portanto, não incluir o benefício adicional do blinatumomabe em relação ao HC3 após o primeiro ano pode ser considerado conservador.

Tabela 42. Pressupostos do modelo

| Nº | Pressuposto | Justificativa/fundamentação | Repercussões em potencial |
|-----------|------------------------------------|---|---|
| 1 | Custos alocados somente ao ano 1 | Coorte fixa; espera-se que todos os custos ocorram no primeiro ano | Não se esperam repercussões |
| 2 | Eficácia clínica ao final do ano 1 | Para manter o cálculo o mais simples possível e compreensível; de qualquer maneira, a maior parte do ganho de eficácia ocorre no primeiro ano mesmo | Pressuposto conservador em termos do número de recidivas evitadas ao longo do tempo, pois espera-se que sejam evitadas recidivas adicionais no segundo ano e mesmo em anos subsequentes |

6.9 Validação do Modelo

O modelo foi submetido a exame sistemático dos cálculos e da exatidão da programação em Visual Basic for Applications por um especialista em modelagem do Centro de Excelência de Modelagem da Amgen, não envolvido na construção do modelo. Uma *checklist* do modelo de impacto orçamentário foi utilizada para orientar o processo de controle de qualidade, que, entre outras verificações, incluiu análise de valores extremos e rastreamento dos cálculos. Os comentários resultantes e problemas identificados foram tratados na versão final do modelo.

6.10 Resultados

6.10.1 Caso Base

A Tabela 43 apresenta o impacto orçamentário como o custo total do caso base ao longo de 5 anos, a partir da perspectiva do SUS como fonte pagadora. O impacto orçamentário por ano aumenta de R\$ 4.852.733 no ano 1 para R\$ 10.093.476 no ano 5. O impacto orçamentário total é de R\$ 37.238.845.

Espera-se que a introdução do blinatumomabe para tratamento de primeira recidiva de alto risco em pacientes pediátricos evite 27 recidivas ao longo de 5 anos.

Tabela 43. Resultados da análise de impacto orçamentário (em R\$)

| Categoria de custo (R\$) | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Mix de intervenções atual (sem blinatumomabe) | | | | | | |
| Custo total | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ |
| | 5.669.779 | 5.726.477 | 5.783.742 | 5.841.579 | 5.899.995 | 28.921.571 |
| Medicamento(s) | R\$ 117.313 | R\$ 118.487 | R\$ 119.671 | R\$ 120.868 | R\$ 122.077 | R\$ 598.417 |
| Administração | R\$ 1.330.509 | R\$ 1.343.814 | R\$ 1.357.252 | R\$ 1.370.825 | R\$ 1.384.533 | R\$ 6.786.934 |
| TCTH-alo | R\$ 4.221.956 | R\$ 4.264.176 | R\$ 4.306.818 | R\$ 4.349.886 | R\$ 4.393.385 | R\$ 21.536.221 |
| Mix de intervenções futuro (com blinatumomabe) | | | | | | |
| Custo total | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ |
| | 10.522.512 | 11.851.579 | 13.206.175 | 14.586.679 | 15.993.471 | 66.160.416 |
| Medicamento(s) | R\$ 5.206.176 | R\$ 6.543.058 | R\$ 7.906.158 | R\$ 9.295.865 | R\$ 10.712.576 | R\$ 39.663.834 |
| Administração | R\$ 1.021.040 | R\$ 951.754 | R\$ 880.980 | R\$ 808.695 | R\$ 734.876 | R\$ 4.397.346 |
| TCTH-alo | R\$ 4.295.296 | R\$ 4.356.767 | R\$ 4.419.038 | R\$ 4.482.118 | R\$ 4.546.019 | R\$ 22.099.237 |
| Impacto orçamentário | | | | | | |
| Custo total | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ |
| | 4.852.733 | 6.125.102 | 7.422.434 | 8.745.100 | 10.093.476 | 37.238.845 |
| Medicamento(s) | R\$ 5.088.862 | R\$ 6.424.572 | R\$ 7.786.486 | R\$ 9.174.997 | R\$ 10.590.499 | R\$ 39.065.417 |
| Administração | -R\$ 309.469 | -R\$ 392.060 | -R\$ 476.273 | -R\$ 562.130 | -R\$ 649.657 | -R\$ 2.389.588 |
| TCTH-alo | R\$ 73.339 | R\$ 92.591 | R\$ 112.220 | R\$ 132.232 | R\$ 152.634 | R\$ 563.016 |
| Recidivas evitadas | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 | 27 |

Legenda: TCTH-alo, transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico.

6.10.2 **Resultados das Análises de Cenário**

Várias análises de cenário, descritas detalhadamente na Tabela 43, foram realizadas para avaliar o impacto de alterações estruturais nos pressupostos e parâmetros de entrada do modelo.

A Tabela 44 apresenta os resultados das análises de cenário do blinatumomabe versus HC3.

O menor impacto orçamentário total (R\$ 17.576.671) foi estimado para o cenário com exclusão do desperdício de blinatumomabe, usando bolsas de infusão de 48 horas. O cenário com a maior proporção de pacientes de alto risco teve o impacto orçamentário total mais

prejudicial (R\$ 49.581.751). Em geral, os resultados das análises de cenário indicam que o impacto orçamentário estimado manteve robustez face a uma ampla gama de parâmetros e pressupostos alternativos.

Tabela 44. Resultados das análises de cenário

| Impacto orçamentário (R\$) | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Caso base | 4.852.733 | 6.125.102 | 7.422.434 | 8.745.100 | 10.093.476 | 37.238.845 |
| Tamanho da bolsa de infusão: 48 horas | 2.291.515 | 2.891.565 | 3.503.386 | 4.127.155 | 4.763.049 | 17.576.671 |
| Exclui os custos do TCTH-alo | 4.779.394 | 6.032.512 | 7.310.214 | 8.612.867 | 9.940.842 | 36.675.829 |
| Menor utilização do blinatumomabe em primeira recidiva | 2.393.742 | 4.262.417 | 5.541.122 | 6.844.974 | 8.174.350 | 27.216.606 |
| Maior proporção de primeira recidiva em pacientes de alto risco | 6.460.534 | 8.154.951 | 9.882.611 | 11.644.009 | 13.439.646 | 49.581.751 |
| Exclui os custos da segunda recidiva | 4.917.981 | 6.208.951 | 7.525.248 | 8.867.251 | 10.235.341 | 37.754.772 |
| Altera a fonte dos dados de eficácia para as estimativas de K-M em 12 meses | 4.852.733 | 6.125.102 | 7.422.434 | 8.745.100 | 10.093.476 | 37.238.845 |

Legenda: K-M, Kaplan-Meier; TCTH-alo, transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico

7. Considerações finais

A LLA B derivada, recidivada ou refratária, é uma das principais causas de morte por câncer em crianças. A carga desta doença para a sociedade é alta em termos de DALY , dado que é uma patologia aguda, de maior incidência na infância e de rápida progressão cujo tratamento disponibilizado hoje no Sistema Único de Saúde submete estes pacientes a elevados níveis de toxicidade.¹⁵⁴

Os protocolos de quimioterapia padrão atualmente utilizados no resgate em primeira recidiva de alto risco, além de estarem associados a altas taxas de toxicidade, são pouco eficazes, colocando esses pacientes em condições limitantes para a TCTH-alo. Como consequência, a maioria desses pacientes morre devido à progressão da doença

A eficácia superior do blinatumomabe foi demonstrada nos ensaios clínicos apresentados na revisão sistemática. O estudo 20120215 demonstrou 67% de redução de risco de recidiva ou morte no braço blinatumomabe em relação ao HC3 na análise geral. O estudo AALL 1331 demonstrou 30% de redução de risco para o desfecho Sobrevida Livre de Doença (SLD) e 37% para SG também na análise geral.

O perfil de segurança favorável do blinatumomabe em relação ao HC3 é corroborado nos mesmos ensaios clínicos, principalmente quando consideramos os EAs que oferecem risco de óbito e demandam internações prolongadas.

Os achados clínicos provocam uma mudança de paradigma no cenário da LLA B em primeira recidiva de alto risco, inserindo blinatumomabe como parte do tratamento padrão de consolidação nesse perfil de paciente; um medicamento alvo-específico com maior eficácia e com menor nível de toxicidade supre uma necessidade médica não atendida até o momento para os pacientes do SUS. A não incorporação dessa nova terapia baseada em tais estudos provocará uma estagnação no tratamento da LLA B R/R, resultando em mais vidas perdidas.

A avaliação econômica resultou em uma razão incremental de R\$ 64.133 por anos de vida ganhos e R\$ 68.469 por anos de vida ajustados pela qualidade. É importante destacar que os cálculos demonstram robustez na análise de cenários e que os resultados são inferiores ao limiar implícito de disposição a pagar de três PIB per capita, portanto, a tecnologia apresentada é custo-efetiva.

Considerando os ganhos para os pacientes pediátricos de LLA B derivada em primeira recidiva medular de alto risco, população que esta submissão visa assistir, o impacto

orçamentário de R\$ R\$ 4.852.733,00 no primeiro ano de adoção e R\$ R\$ 37.238.845,00 no final do horizonte de 5 anos é considerado razoável.

Os modelos tiveram uma abordagem conservadora, deixando de considerar os custos de manejo de EAs para as tecnologias avaliadas. Dessa forma, é esperado que os resultados sejam ainda melhores na prática, dado o perfil de segurança favorável do blinatumomabe.

Por fim, recomenda-se a incorporação de blinatumomabe para pacientes pediátricos de LLA B derivada em primeira recidiva medular de alto risco atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

8. Referências

1. NHS. Overview - Acute lymphoblastic leukaemia [Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/acute-lymphoblastic-leukaemia/>].
2. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(1):81-112.
3. American Cancer Society. How Is Childhood Leukemia Classified? Last updated: 12 February. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/how-classified.html> (Accessed January 2020). 2019.
4. NCCN Guidelines for Patients (pediatric). Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia [version 1.2021]. Available at, https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ped_all_patient.pdf (accessed October 2020). 2020.
5. American Cancer Society. How Is Childhood Leukemia Classified? Last updated: 3 February. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/how-classified.html> (Accessed January 2019). 2016.
6. Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Orphanet Encyclopedia. Acute Lymphoblastic Leukemia. 2004.
7. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):61-73.
8. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1993;82(2):343-62.
9. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1998;91(3):735-46.
10. Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:243-9.
11. Koo HH. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. Korean J Pediatr. 2011;54(3):106-10.
12. Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet. 2010;376(9757):2009-17.
13. Irving JA, Enshaei A, Parker CA, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2016;128(7):911-22.
14. Rheingold SR, Ji L, Xu X, et al. Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):10008-.
15. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol. 2010;28(14):2339-47.
16. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Superior event-free survival with blinatumomab versus chemotherapy in children with high-risk first relapse of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a randomized, controlled phase 3 trial. Presented at: 2020 European Society for Blood and Marrow Transplantation Annual Meeting; August 20-September 2. 2020.
17. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Amgen data on file. Blinatumomab is superior to chemotherapy as post-reinduction therapy in higher risk first relapse of pediatric B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): a report from Children's Oncology Group AALL1331. Submitted manuscript. JAMA. 2020.
18. Brown PA, Lingyun J, Xu X, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young

Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL1331. *Blood*. 2019;134:LBA-1.

19. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015;26(11):1627-42.
20. Amgen Data on File. Blincyto ALL Epidemiology Data (MS Excel). Version: 1 November. 2018.
21. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with β -blockade or verapamil. *Circulation Heart failure*. 2013;6(4):694-702.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drugs for Rare Diseases: A Review of National and International Health Technology Assessment Agencies and Public Payers' Decision-Making Processes. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/es0326_drugs_for_rare_diseases.pdf (Accessed November 2018). 2018.
23. Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):648-54.
24. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1371-81.
25. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-52.
26. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-16.
27. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;Online ahead of print.
28. Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(1):12-8.
29. Eiser C, Stride CB, Vora A, et al. Prospective evaluation of quality of life in children treated in UKALL 2003 for acute lymphoblastic leukaemia: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11).
30. Fardell JE, Vetsch J, Trahair T, et al. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9).
31. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report - Blinatumomab (Blincyto) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Report date: August 23. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_cgr.pdf (Accessed October 2018). 2017.
32. Jones BL. The challenge of quality care for family caregivers in pediatric cancer care. *Semin Oncol Nurs*. 2012;28(4):213-20.
33. Chivukula U, Kota S, Nandinee D. Burden Experience of Caregivers of Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Coping and Spirituality. *Indian J Palliat Care*. 2018;24(2):189-95.
34. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer medicine*. 2016;5(2):221-9.
35. Amgen Data on File. Economic burden and unmet need in patients with acute lymphoblastic leukemia. Internal Analysis: RO3. Data from the MarketScan® Commercial, Medicare Supplemental, Early View and Hospital Drug Databases. Time period: April 1, 2009 to December 31, 2016. 2017.
36. Lin YF, Lairson DR, Chan W, et al. The costs and cost-effectiveness of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation versus bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(9):1272-81.
37. Maziarz RT, Gu erin A, Gauthier G, et al. Five-year direct costs of acute lymphoblastic

-
- leukemia pediatric patients undergoing allogeneic stem cell transplant. *Int J Hematol Oncol*. 2016;5(2):63-75.
38. Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood*. 2007;109(5):1810-6.
 39. Fuster J. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *World J Hematol*. 2014;3(3):49-70.
 40. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(36):4381-9.
 41. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Online supplementary materials: MT103-205 protocol (v4.0). *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-9.
 42. Blincyto EPAR - Pediatrics. European Medicines Agency (EMA) Blincyto European Public Assessment Report - Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_en.pdf (accessed, February 2021). 2021.
 43. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2736-42.
 44. Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(12):2193-200.
 45. Domenech C, Mercier M, Plouvier E, et al. First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Coopral-97 study. *European journal of cancer*. 2008;44(16):2461-9.
 46. Charité - University Hospital of Berlin. International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000793-30> (EudraCT Number: 2012-000793-30).
 47. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood*. 2016;127(17):2101-12.
 48. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(7):e170580.
 49. Health Quality Ontario. Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(8):1-83.
 50. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:7-12.
 51. Pui CH, Campana D. Minimal residual disease in pediatric ALL. *Oncotarget*. 2017;8(45):78251-2.
 52. Campana D. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(4):313-8.
 53. Short NJ, Jabbour E. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: How to Recognize and Treat It. *Current oncology reports*. 2017;19(1):6.
 54. van Dongen J, van der Velden V, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015;125(26):3996-4009.
 55. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):377-84.
 56. Blincyto SmPC. Blincyto (blinatumomab) 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion. Summary of product characteristics. Last updated: 06 January
-

-
2021. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5064/smpc> (Accessed February 2021). 2021.
57. Hochberg J, Khaled S, Forman SJ, Cairo MS. Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2013;161(1):27-42.
58. National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Last updated: 30 November. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/> (Accessed November 2018). 2018.
59. Pulsipher MA, Wayne AS, Schultz KR. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(10):1259-65.
60. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1520-7.
61. Mehta J, Powles R, Treleaven J, et al. Outcome of acute leukemia relapsing after bone marrow transplantation: utility of second transplants and adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(7):709-19.
62. Saúde Md. PORTARIA CONJUNTA Nº 11, DE 02 DE JULHO DE 2021. 2013. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/20210713_Portaria_Conjunta_ddt_llaph_pediatria.pdf.
63. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. ALL Brazilian Group. *Leukemia*. 1993;7 Suppl 2:S142-5.
64. Rocha JMC, Xavier SG, Souza MEL, Murao M, de Oliveira BM. Comparison between flow cytometry and standard PCR in the evaluation of MRD in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the GBTLI LLA - 2009 protocol. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36(5):287-301.
65. Brandalise SR, Viana MB, Pinheiro VR, et al. Shorter Maintenance Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The Experience of the Prospective, Randomized Brazilian GBTLI ALL-93 Protocol. *Front Pediatr*. 2016;4:110.
66. Molinari PCC, Lederman HM, Lee MLM, Caran EMM. Assessment of the Late Effects on Bones and on Body Composition of Children and Adolescents Treated for Acute Lymphocytic Leukemia According to Brazilian Protocols. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):78-85.
67. Mendonca RM, Araujo M, Levy CE, et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(5):322-30.
68. NCCN. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf (accessed February 2021). 2021.
69. Freycon F, Trombert-Paviot B, Casagrande L, et al. Age at Birth of First Child and Fecundity of Women Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (1987-2007): A Study of the Childhood Cancer Registry of the Rhone-Alpes Region in France (ARCERRA). *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(4):273-83.
70. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *The Lancet Haematology*. 2019;6(6):e306-e16.
71. van der Plas E, Spencer Noakes TL, Butcher DT, et al. Cognitive and behavioral risk factors for low quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res*. 2020.
72. Blincyto EPAR - Pediatrics. European Medicines Agency (EMA) Blincyto European Public Assessment Report - Variation (EMA/H/C/003731/II/0018). Report date: 23 August (first published online: 15 October). Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c03731-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Accessed October 2018). 2018.
73. American Cancer Society. Chemotherapy for Childhood Leukemia. Last updated: 3
-

-
- February. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/treating/chemotherapy.html> (Accessed January 2019). 2016.
74. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50(3):223-61.
75. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(1):53-62.
76. Vagace JM, Gervasini G. Chemotherapy Toxicity in Patients with Acute Leukemia. Available from: <https://www.intechopen.com/books/acute-leukemia-the-scientist-s-perspective-and-challenge/chemotherapy-toxicity-in-patients-with-acute-leukemia> (Accessed November 2018). 2011.
77. Ribeiro ILA, Limeira RRT, Dias de Castro R, Ferreti Bonan PR, Valenca AMG. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12).
78. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(2):185-97.
79. Inaba H, Pei D, Wolf J, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2017;28(2):386-92.
80. Stary J, Hrusak O. Recent advances in the management of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *F1000Research*. 2016;5:2635.
81. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood*. 2012;119(26):6226-33.
82. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer*. 2005;115(1):98-104.
83. Bargou R, Leo E, Zugmaier G, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*. 2008;321(5891):974-7.
84. Baeuerle PA, Reinhardt C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res*. 2009;69(12):4941-4.
85. Blincyto SmPC. Blincyto (blinatumomab) 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion. Summary of product characteristics. Last updated: 25 January. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5064/smpc/print> (Accessed January 2019). 2019.
86. Amgen data on file. BLINCYTO (blinatumomabe), Brasil. Available at, https://www.amgen.com.br/~/media/amgen/full/www-amgen-com/www-amgen-com-br/pdf/products/brazil_pt_blinatumomab_approved_leaflet_cpil-v3_v8_v7ph_c.ashx?la=pt-BR (accessed March 2021). 2020.
87. ANVISA. Consultas: BLINCYTO (Bula do Profissional). Available at, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351769941201466/> (accessed March 2021).
88. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
89. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
90. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(9):836-47.
91. Dombret H, Topp MS, Schuh AC, et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2019;60(9):2214-22.
92. Jabbour EJ, Gökbuget N, Kantarjian HM, et al. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. *Cancer*. 2019;125(23):4181-92.
-

-
93. Schuh AC, Li Y, Topp MS, et al. The impact of infection on health-related quality of life (HRQoL) in patients with Philadelphia negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (Ph-R/R BCP ALL) in a randomized, open-label, phase 3 study (TOWER). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37.
 94. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advances*. 2018;2(13):1522-31.
 95. Stein AS, Zimmerman ZF, Cannell P, et al. Disease burden subgroup analysis of health-related quality of life of blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER). *Blood*. 2018;132.
 96. Topp MS, Zimmerman ZF, Cannell P, et al. Age subgroup analysis of health-related quality of life of blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia chromosome-negative b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label, phase 3 study (TOWER). *Blood*. 2018;132.
 97. Topp MS, Zimmerman ZF, Cannell P, et al. Health-related quality of life in adults treated with blinatumomab using the acute lymphoblastic leukemia symptom scale. *Blood*. 2017;130.
 98. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood*. 2018;131(26):2906-14.
 99. Wei A, Ribera JM, Martinelli G, et al. Baseline biomarkers influencing clinical outcomes in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) treated with blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy (SOC) from A randomized phase 3 study. *Blood*. 2017;130.
 100. Zhang X, Schuh AC, Cong Z, et al. Health-Related Quality of Life of Blinatumomab for Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Randomized, Open-Label Phase 3 Study (TOWER): A Subgroup Analysis By Prior Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):S8-S9.
 101. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL1331. *Blood*. 2019;134(Supplement_2):LBA-1-LBA-.
 102. Amgen Data on File. Clinical Study Report - A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 27 April. 2020.
 103. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children with High-Risk First-Relapse B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* (in press). 2021.
 104. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(9):833-42.
 105. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*. 2013;33(6):743-54.
 106. Brazilian MoH. Guideline from the Brazilian MoH for Economic assessment. 2021.
 107. Amgen Data on File. 20120215 trial EMA Analysis. 2020.
 108. Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, et al. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT

-
- DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis. Available from: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/NICE-DSU-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf (Accessed 05 February 2021). 2020.
109. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW. Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf> (Accessed 05 February 2021). 2017.
110. Latimer N. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf> (Accessed 05 Feb 2021). 2013.
111. NICE Decision Support Unit. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2013.
112. Othus M, Bansal A, Koepf L, Wagner S, Ramsey S. Accounting for Cured Patients in Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2017;20(4):705-9.
113. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7942-50.
114. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008;22(12):2142-50.
115. NICE. Single Technology Appraisal. Blinatumomab for treating Philadelphia-chromosome-negative relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia [ID804] Committee Papers. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/documents/committee-papers> (Accessed 05 Feb 2021). 2017.
116. NICE. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years. [TA554] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554> (Accessed 05 February 2021). 2018.
117. pERC. Blinatumomab (Blinicyto) ALL (Pediatric) - pERC Final Recommendation. Available from: <https://www.cadth.ca/blinatumomab-blinicyto-acute-lymphoblastic-leukemia-pediatric-details> (Accessed 05 February 2021). 2017.
118. CADTH. Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia: Economic Review Report. Available from: <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma> (Accessed 05 Feb 2021). 2019.
119. Jackson C. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=flexsurv> (Accessed 05 Feb 2021). *Journal of Statistical Software*. 2016;70(8):1-33.
120. Human Mortality Database. University of California BU, and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available at www.mortality.org or www.humanmortality.de (data downloaded on November 24, 2020).
121. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(4):460-7.
122. Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduced Morbidity and Mortality in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(29):3418-29.
123. Pui C-H, Cheng C, Leung W, et al. Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 2003;349(7):640-9.
124. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, et al. Late mortality in survivors of autologous
-

-
- hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2005;105(11):4215-22.
125. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;374(9):833-42.
126. Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1011-6.
127. Amgen. Global Value Dossier, Module 4, Economic value of blinatumomab in pediatric R/R BCP-ALL indication. 13 January 2019. 2019.
128. 20120215 primary analysis CSR. Study 20120215 primary analysis clinical study report. Amgen data on file. Report date: 27 April 2020. 2019.
129. Savage E, Riordan AO, Hughes M. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review. *European Journal of Oncology Nursing*. 2009;13(1):36-48.
130. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. Supplementary Appendix. *The New England journal of medicine*. 2017;376(9).
131. Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.
132. Delea TE, Amdahl J, Boyko D, et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *J Med Econ*. 2017;20(9):911-22.
133. Severin F, Delea T, Amdahl J, et al. BENEFIT OF EARLY TREATMENT WITH BLINATUMOMAB: LONG-TERM SURVIVAL OUTCOMES FOR ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA RECEIVING FIRST VS SUBSEQUENT SALVAGE THERAPY. Poster presented at: European Hematology Association 23rd Annual Meeting; 14-17 June 2018.
134. Mitchell HR, Lu X, Myers RM, et al. Prospective, longitudinal assessment of quality of life in children from diagnosis to 3 months off treatment for standard risk acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group study AALL0331. *International journal of cancer*. 2016;138(2):332-9.
135. Furlong W, Rae C, Feeny D, et al. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(4):717-24.
136. Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. *Braz J Psychiatry*. 2017;39(1):62-8.
137. Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(12):1710-8.
138. Thielen FW, van Dongen-Leunis A, Arons AMM, Ladestein JR, Hoogerbrugge PM, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-Cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. *Eur J Haematol*. 2020;105(2):203-15.
139. Furzer J, Gupta S, Nathan PC, et al. Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada. *JAMA oncology*. 2020;6(3):393-401.
140. van Litsenburg RR, Huisman J, Raat H, Kaspers GJ, Gemke RJ. Health-related quality of life and utility scores in short-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;22(3):677-81.
141. Shimoda S, Horsman J, Furlong W, Barr R, de Camargo B. Disability and health-related quality of life in long-term survivors of cancer in childhood in Brazil. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2008;30(8):563-70.
-

-
142. DATASUS. DATASUS. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> (Accessed 10 March 2021). 2021.
143. CMED. Brazilian official drug list prices. Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos> (Accessed 10 March 2021). 2021.
144. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children with High-Risk First-Relapse B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Supplementary online material (Protocol). JAMA. 2021.
145. Dombret H, Thomas X, Chevallier P, et al. Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review. J Med Econ. 2016;19(11):1034-9.
146. Amgen Data on File. Brazilian advisory board notes. Date of advisory board: 26 Feb. 2021.
147. van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, et al. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. Bone marrow transplantation. 2002;30(4):243-51.
148. CADTH. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Blincyto for Acute Lymphoblastic Leukemia (Resubmission). Available from: <https://cadth.ca/blincyto-acute-lymphoblastic-leukemia-resubmission-details>. 2017.
149. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
150. BLINCYTO SmPC. BLINCYTO® (blinatumomab) 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion. Summary of product characteristics. Amgen Europe B.V. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_en.pdf. Last updated: 22 January 2021. 2019.
151. Amgen Data on File. Delphi panel outcomes. Date: 18 March (?). 2021.
152. Oskarsson T, Soderhall S, Arvidson J, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. Haematologica. 2016;101(1):68-76.
153. Blincyto EPAR - Pediatrics. European Medicines Agency (EMA) Blincyto European Public Assessment Report - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_en.pdf (Accessed January 2021). 2021.
154. Collaborators GBDC. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet Oncology. 2019;20(9):1211-25.
155. Amgen 20120215 Clinical Study Report Clinical Study Report 20120215 (27 April 2020) - A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on File. 2020.
156. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(9):843-54.
157. MT103-205 final analysis CSR. Amgen data on file. MT103-205 (A Single-Arm Multicenter Phase II Study Preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab [MT103] in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [ALL]) supplemental clinical study report. MT103-205 final analysis. Study completion date: 24 May. Report date: 19 September 2016.
158. MT103-205 primary analysis CSR. Amgen data on file. MT103-205 (A Single-Arm Multicenter Phase II Study Preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab [MT103] in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [ALL]) clinical
-

study report. MT103-205 primary analysis. Data cutoff date: 24 May. Report date: 15 December. 2015.

159. Blincyto SmPC. Blincyto (blinatumomab) 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion. Summary of product characteristics. Last updated: December 2020. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5064/smpc> (Accessed February 2021). 2021.

160. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. The New England journal of medicine. 2017;376(9):836-47.

161. Blincyto EPAR - TOWER. European Medicines Agency (EMA) Blincyto European Public Assessment Report - Variation (EMA/H/C/003731/II/0009). Report date:: 25 January (first published online: 27 June). Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Accessed October 2018). 2018.

162. Schmiegelow K, Muller K, Mogensen SS, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. F1000Res. 2017;6:444.

163. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. Blood Cancer J. 2020;10(7):77.

164. Amgen Data on File. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report Number 09. Period 03 December 2019 to 02 June 2020. 2020.

165. NICE. Single Technology Appraisal. Blinatumomab for treating Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia [ID804]. Committee Papers. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10093/documents/committee-papers>. Accessed: 19 June 2017.

166. NICE. NICE DSU technical support document 19: Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: A critical review. . 2017.

167. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU technical support document 19: Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: A critical review. Report by the Decision Support Unit. 2 June 2017. Available at: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>. Accessed: 7 August 2017. 2017.

9. Apêndices

9.1 Informações adicionais do estudo 20120215

Os pacientes randomizados para o braço blinatumomabe receberam 1 ciclo (4 semanas) de blinatumomabe. O blinatumomabe foi administrado como IV contínua a uma taxa de fluxo diária constante de 15 mg/m²/dia durante 4 semanas (a dose diária máxima não deveria exceder 28 µg/dia).

Os pacientes randomizados para o braço HC3 receberam 1 ciclo (1 semana) de HC3. A quimioterapia de HC3 foi administrada conforme o protocolo IntReALL. Os agentes quimioterápicos usados são apresentados na Tabela 45.

Tabela 45. Componentes da quimioterapia sistêmica de HC3

Dexametasona

Administrada por via IV. 10 mg/m²/d divididos em 2 doses diárias nos dias 1 a 6.

Vincristina

1,5 mg/m² (dose única máxima de 2 mg) como infusão curta de 15 minutos ou como bólus IV (não no mesmo dia da terapia intratecal) nos dias 1 e 6.

Daunorrubicina

30 mg/m² como infusão IV de 24 horas no dia 5.

Metotrexato

1 g/m² IV por 36 horas, começando no dia 1. 10% são administrados como bolus de 30 minutos e os 90% restantes como infusão contínua ao longo de 35,5 horas. A hidratação alcalina concomitante com 3000 mL/m²/24 horas é administrada nos dias 1 e 2. Os níveis séricos de MTX foram medidos 36 e 48 horas após o início da infusão. O resgate concomitante com ácido folínico a 15 mg/m² foi administrado 48 e 54 horas após o início do MTX. As doses deveriam ser adaptadas a níveis séricos elevados de MTX. Hidratação alcalina e ácido folínico foram considerados terapias não experimentais exigidas por protocolo.

Ifosfamida

800 mg/m²/dose como infusão IV de 1 hora a cada 12 horas nos dias 2 a 4 (total de 5 doses). Mesna foi administrado na dose de 300 mg/m² antes do início da infusão e 4 e 8 horas após o início da infusão. Hidratação com 3000 mL/m²/d nos dias 2 a 5. Mesna e hidratação concomitante foram consideradas terapias não experimentais exigidas por protocolo.

PEG-asparaginase

1000 unidades/m² como infusão IV ou intramuscular no dia 6. A infusão de L-asparaginase deveria ser iniciada em taxa reduzida e aumentada gradativamente, se aplicável. Foi recomendado quantificar a atividade de L-asparaginase e os anticorpos no soro 7 e 14 dias após a administração de PEG-asparaginase. Em caso de reação alérgica evidente, uma dose de PEG-asparaginase deveria ser substituída por Erwinia-asparaginase com dose de 20.000 unidades/m² IV ou IM a cada 48 horas para um total de 6 doses. Foi recomendado quantificar a atividade de Erwinia-asparaginase e os anticorpos no soro antes de cada administração, bem como 2 dias após a última dose.

Legenda: HC, consolidação para alto risco; IM, intramuscular; IV, intravenoso; MTX, metotrexato.

Fonte: ¹⁵⁵

Medicamentos concomitantes: medicamentos administrados para dar suporte a regimes de padrão de cuidado, antibióticos apropriados, hemoderivados, antieméticos, fluidos, eletrólitos e cuidados gerais de suporte, incluindo controle da dor, foram usados conforme necessário.

Tabela 46. Eventos adversos relatados para > 5% dos pacientes no estudo 20120215 (SAS)

| | Blinatumomabe (N = 54) n (%) | HC3 (N = 51) n (%) |
|---|---|-------------------------------|
| Pirexia | 44 (81,5) | 10 (19,6) |
| Náusea | 22 (40,7) | 9 (17,6) |
| Cefaleia | (35,2) | 9 (17,6) |
| Estomatite ^a | 19 (35,2) | 31 (57,4) |
| Vômito | 16 (29,6) | 11 (21,6) |
| Anemia | 12 (22,2) | 23 (45,1) |
| Eritema/erupção ^b | 12 (22,2) | 5 (9,8) |
| Trombocitopenia ^c (39,2) | 11 (20,4) | 20 (39,2) |
| Diarreia | 11 (20,4) | 9 (17,6) |
| Neutropenia ^d | 10 (18,5) | 18 (35,3) |
| Dor abdominal | 7 (13,0) | 11 (21,6) |
| Hipertensão | 7 (13,0) | 4 (7,8) |
| Hipopotassemia | 7 (13,0) | 5 (9,8) |
| Hipotensão | 7 (13,0) | 4 (7,8) |
| Hipogamaglobulinemia | 6 (11,1) | 2 (3,9) |
| Prurido | 6 (11,1) | 5 (9,8) |
| Constipação | 5 (9,3) | 7 (13,7) |
| Epistaxe | 5 (9,3) | 7 (13,7) |
| Tremor | 5 (9,3) | 0 (0,0) |
| Enzimas hepáticas elevadas ^e | 5 (9,3) | 12 (23,5) |
| Dor abdominal superior | 4 (7,4) | 3 (5,9) |
| Agitação | 4 (7,4) | 1 (2,0) |
| Tosse | 4 (7,4) | 1 (2,0) |
| Sobrecarga de fluidos | 4 (7,4) | 0 (0,0) |
| Imunodeficiência ^f | 4 (7,4) | 0 (0,0) |
| Neutropenia febril | 3 (5,6) | 13 (25,5) |

Legenda: CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; N, número randomizado; SAS, conjunto de análise de segurança.

a Eventos adversos para os termos preferenciais combinados estomatite e inflamação da mucosa.

b Eventos adversos para os termos preferenciais combinados eritema, erupção cutânea e erupção maculopapular.

c Eventos adversos para os termos preferenciais combinados trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída.

d Eventos adversos para os termos preferenciais combinados neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída e Alanina-aminotransferase aumentada, alanina-aminotransferase, aspartato-aminotransferase aumentada, aspartato-aminotransferase, gama-glutamilttransferase aumentada e/ou hipertransaminasemia.

f Baixa imunoglobulina.

Os eventos adversos foram codificados com o MedDRA, versão 22.1, e classificados com os CTCAE, versão 4.03.

Fonte: Locatelli et al, 2021 (suplementar).¹⁵⁶

Tabela 47. Eventos adversos graves no estudo 20120215 (SAS)

| | Blinatumomabe (N = 54) n (%) | HC3 (N = 51) n (%) |
|--|---|-------------------------------|
| Qualquer evento adverso grave emergente do tratamento | 13 (24,1) | 22 (43,1) |
| Distúrbios do sistema nervoso | 5 (9,3) | 1 (2,0) |
| Sintoma neurológico | 2 (3,7) | 0 (0,0) |
| Convulsão | 2 (3,7) | 0 (0,0) |
| Distúrbio do sistema nervoso | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Cefaleia | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Infecções e infestações | 3 (5,6) | 4 (7,8) |
| Infecção por vírus herpes | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Infecção por Klebsiella | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Celulite perineal | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Bronquite | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Colite por <i>Clostridium difficile</i> | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Infecção relacionada ao dispositivo | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Bacteremia por Escherichia | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Choque séptico | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Investigações | 2 (3,7) | 1 (2,0) |
| Imunoglobulina G sanguínea diminuída | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Temperatura corporal aumentada | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Exame neurológico anormal | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Lipase aumentada | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Distúrbios gastrointestinais | 1 (1,9) | 3 (5,9) |
| Estomatite | 1 (1,9) | 2 (3,9) |
| Pancreatite aguda | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Pirexia | (1,9) | 0 (0,0) |
| Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos | 1 (1,9) | 1 (2,0) |
| Overdose acidental | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Pneumotórax | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Distúrbios metabólicos e nutricionais | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Hipopotassemia | (1,9) | 0 (0,0) |
| Procedimentos cirúrgicos e médicos | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Distúrbios vasculares | 1 (1,9) | 1 (2,0) |
| Hipotensão 1 | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Síndrome de vazamento capilar | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático | 0 (0,0) | 13 (25,5) |
| Neutropenia febril | 0 (0,0) | 9 (17,6) |
| Leucopenia | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Neutropenia | 0 (0,0) | 3 (5,9) |
| Trombocitopenia | 0 (0,0) | 2 (3,9) |
| Distúrbios hepatobiliares | 0 (0,0) | 2 (3,9) |
| Hepatotoxicidade | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Hipertransaminasemia | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Dor nas costas | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos) | 0 (0,0) | 1 (2,0) |

Os eventos adversos foram codificados com o MedDRA, versão 22.1, e classificados com os CTCAE, versão 4.03.

Legenda: CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; N, número randomizado; SAS, conjunto de análise de segurança.

Fonte: Locatelli et al, 2021 (suplementar).

Tabela 48. Eventos neurológicos e síndrome da liberação de citocina no estudo 20120215 (SAS)

| | Blinatumomabe (N = 54) n (%) | HC3 (N = 51) n (%) |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|
| Eventos neurológicos | | |
| Qualquer | 26 (48,1) | 15 (29,4) |
| Grau 3 | 2 (3,7) | 1 (2,0) |
| Grau 4 | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Cefaleia | 19 (35,2) | 9 (17,6) |
| Tremor | 5 (9,3) | 0 (0,0) |
| Agitação | 4 (7,4) | 1 (2,0) |
| Ansiedade | 2 (3,7) | 2 (3,9) |
| Depressão | 2 (3,7) | 1 (2,0) |
| Distúrbio do sistema nervoso | 2 (3,7) | 0 (0,0) |
| Grau 3 | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Sintoma neurológico | 2 (3,7) | 0 (0,0) |
| Convulsão | (3,7) | 0 (0,0) |
| Grau 4 | (1,9) | 0 (0,0) |
| Humor deprimido | 1 (1,9) | 1 (2,0) |
| Tontura | 1 (1,9) | 1 (2,0) |
| Encefalopatia | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Irritabilidade | 1 (1,9) | 1 (2,0) |
| Neuralgia | (1,9) | 1 (2,0) |
| Grau 3 | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Estado confusional | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Grau 3 | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Insônia | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Epilepsia de ausência | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Síndrome da liberação de citocina | | |
| Qualquer | 2 (3,7) | 1 (2,0) |

Legenda: CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos; HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; N, número randomizado; SAS, conjunto de análise de segurança.

Os eventos adversos foram codificados com o MedDRA, versão 22.1, e classificados com os CTCAE, versão 4.03.

Fonte: Locatelli et al, 2021 (suplementar).¹⁰³

9.2 Informações de segurança do programa de ensaios clínicos da Amgen para blinatumomabe na LLA R/R pediátrica

9.2.1 **Eventos adversos em ensaios clínicos de braço único sobre LLA pré-B R/R**

Os dados de segurança relatados nos estudos MT103-205 e RIALTO são consistentes com os relatados nos estudos 20120215 e COG AALL1331.

9.2.1.1 *MT103-205*

Os dados de segurança relatados abaixo para o blinatumomabe em pacientes pediátricos com LLA pré-B Ph- que tiveram tratamento prévio intenso são baseados principalmente em pacientes que receberam a dose recomendada de 5-15 µg/m²/dia de blinatumomabe no estudo MT103-205 (N = 70). Os dados são da análise primária do MT103-205 (cut-off date: 12 de janeiro de 2015), e todos os pacientes haviam concluído o período do estudo principal naquele momento; portanto, a análise de segurança não foi repetida no momento da análise final do MT103-205 (24 de maio de 2016, data de conclusão do estudo)¹⁵⁷.

Um resumo da incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) no MT103-205 é apresentado na Tabela 49^{40,158}; EAETs foram definidos como eventos adversos que ocorreram entre o início do tratamento com blinatumomabe e o final da visita do estudo principal ocorrida 30 dias após a última dose (ou antes do início do tratamento subsequente, incluindo TCTH-alo, se anterior).⁴⁰ Todos os pacientes tiveram EAET, e 56% tiveram EAET grave.^{40,158} No entanto, foi baixa a incidência de EAETs graves (21%) e de EAETs resultantes na descontinuação do blinatumomabe (3%) que foram considerados pelo investigador como potencialmente relacionados ao tratamento, e nenhum paciente teve EAET fatal relacionado ao tratamento.^{40,158}

Tabela 49. Panorama geral dos EAETs em pacientes que receberam blinatumomabe (5-15 µg/m²/dia) em ambas as fases do estudo MT103-205

| | 5-15 µg/m ² /dia FAS (N = 70) |
|---|---|
| Pacientes com EAETs, n (%) | 70 (100) |
| Grau ≥ 3 | 61 (87) |
| Grave | 39 (56) |
| Resultante na interrupção do medicamento do estudo | 10 (14) |
| Resultante na descontinuação do medicamento do estudo | 4 (6) |
| Fatal | 6 (7) ^a |

| | 5-15 µg/m ² /dia FAS (N = 70) |
|--|---|
| Pacientes com EAETs relacionadas ao tratamento, n (%) | 59 (84) |
| Grau ≥ 3 | 38 (54) |
| Grave | 15 (21) |
| Resultante na descontinuação do medicamento do estudo | 2 (3) |
| Fatal | 0 (0) |

Legenda: CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos; EAET, evento adverso emergente do tratamento; FAS, conjunto completo de análise; MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

^a Não inclui 2 óbitos causados por progressão da doença, incluindo 1 paciente que morreu como resultado de leucemia recorrente. Embora esses óbitos tenham sido relatados pelos investigadores como eventos adversos, o protocolo do estudo não considerou progressão da doença como evento adverso.

Observação: Os dados são da análise primária do estudo MT103-205 (cut-off date: 12 de janeiro de 2015), momento em que todos os pacientes haviam concluído o estudo principal. Os EAETs foram codificados de acordo com o MedDRA, v17.1, e a gravidade foi classificada de acordo com os CTCAE, v4.03.

Fonte: ^{40,158}.

9.2.1.1.1 EAETs (todos os graus)

EAETs de qualquer grau de gravidade, independentemente da causalidade, foram encontrados em todos os pacientes; os eventos mais comuns incluíram pirexia (80%), anemia (41%), náusea (33%) e cefaleia (30%) (Tabela 50).⁴⁰ De modo geral, o tipo e a frequência dos eventos relatados foram semelhantes entre os subgrupos de idade (< 2, 2-12 e 12-18 anos)¹⁵⁹. EAETs de qualquer gravidade considerados pelo investigador como potencialmente relacionados ao blinatumomabe foram relatados em 84% dos pacientes, embora apenas pirexia (61%), anemia (17%), alanina-aminotransferase aumentada (14%), neutropenia febril (13%), náusea (13%), síndrome da liberação de citocina (SLC; 11%) e hipofosfatemia (11%) tenham sido relatados em > 10% dos pacientes¹⁵⁸.

Tabela 50. EAETs (qualquer grau) mais comuns em pacientes que receberam blinatumomabe (5-15 µg/m²/dia) em ambas as fases do estudo MT103-205

| | 5-15 µg/m ² /dia FAS (N = 70) |
|----------------------------|---|
| Pacientes com EAETs, n (%) | 70 (100) |
| Pirexia | 56 (80) |
| Anemia | 29 (41) |
| Náusea | 23 (33) |
| Cefaleia | 21 (30) |

| | 5-15 µg/m²/dia FAS (N = 70) |
|---|---|
| Hipertensão | 18 (26) |
| Vômito | 17 (24) |
| Hipopotassemia | 15 (21) |
| Trombocitopenia | 15 (21) |
| Dor nas costas | 14 (20) |
| Tosse | 14 (20) |
| Neutropenia febril | 14 (20) |
| Dor abdominal | 13 (19) |
| Alanina-aminotransferase aumentada | 13 (19) |
| Peso aumentado | 12 (17) |
| Neutropenia | 12 (17) |
| Aspartato-aminotransferase aumentada | 10 (14) |
| Hipotensão | 10 (14) |
| Epistaxe | 10 (14) |
| Contagem de plaquetas diminuída | 10 (14) |
| Hipofosfatemia | 10 (14) |
| Diarreia | 9 (13) |
| Leucopenia | 9 (13) |
| Contagem de neutrófilos diminuída | 9 (13) |
| Dor nas extremidades | 8 (11) |
| Síndrome da liberação de citocina | 8 (11) |
| Contagem de leucócitos diminuída | 8 (11) |
| Hipocalcemia | 8 (11) |
| Dor óssea | 7 (10) |
| Lactato-desidrogenase sanguínea aumentada | 7 (10) |
| Rinite | 7 (10) |

Legenda: EAET, evento adverso emergente do tratamento; FAS, conjunto completo de análise; MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

Observação: A tabela mostra os EAETs que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes, independentemente da relação com o tratamento. Os EAETs foram codificados de acordo com o MedDRA, v17.1. Os dados são da análise primária do MT103-205 (cut-off date: 12 de janeiro de 2015), momento em que todos os pacientes haviam concluído o estudo principal.

Fonte: ⁴⁰

9.2.1.1.2 EAETs (grau ≥ 3)

EAETs de grau ≥ 3 (nível grave ou pior) foram relatados em 87% dos pacientes; a maioria dos eventos mais comuns foram citopenias e alterações na química do sangue (Tabela 51), que provavelmente são atribuíveis em parte à leucemia subjacente e ao extenso tratamento prévio.⁴⁰ EAETs de grau ≥ 3 considerados pelo investigador como potencialmente

relacionados ao blinatumomabe foram relatados em 54% dos pacientes, embora apenas anemia (13%), alanina-aminotransferase aumentada (13%), pirexia (11%) e neutropenia febril (11%) tenham sido relatadas em > 10% dos pacientes¹⁵⁸.

Tabela 51. EAETs de grau ≥ 3 mais comuns em pacientes que receberam blinatumomabe (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$) em ambas as fases do estudo MT103-205

| | 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ FAS (N = 70) |
|--|--|
| Pacientes com EAETs de grau ≥ 3 , n (%) | 61 (87) |
| Anemia | 25 (36) |
| Trombocitopenia | 15 (21) |
| Neutropenia febril | 12 (17) |
| Hipopotassemia | 12 (17) |
| Neutropenia | 12 (17) |
| Alanina-aminotransferase aumentada | 11 (16) |
| Contagem de plaquetas diminuída | 10 (14) |
| Pirexia | 10 (14) |
| Contagem de neutrófilos diminuída | 9 (13) |
| Aspartato-aminotransferase aumentada | 8 (11) |
| Leucopenia | 7 (10) |
| Contagem de leucócitos diminuída | 7 (10) |
| Síndrome da liberação de citocina | 4 (6) |
| Hipertensão | 4 (6) |

Legenda: CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos; EAET, evento adverso emergente do tratamento; FAS, conjunto completo de análise; MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

Observação: A tabela mostra os EAETs de pior grau ≥ 3 que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes, independentemente da relação com o tratamento. Os dados são da análise primária do estudo MT103-205 (cut-off date: 12 de janeiro de 2015), momento em que todos os pacientes haviam concluído o estudo principal. Os EAETs foram codificados de acordo com o MedDRA, v17.1, e a gravidade foi classificada de acordo com os CTCAE, v4.03.

Fonte: ⁴⁰.

9.2.1.1.3 EAETs graves

EAETs graves foram relatados em aproximadamente metade dos pacientes (56%), e os tipos de eventos observados foram consistentes com uma população com LLA que tiveram tratamento prévio intenso cujo prognóstico é desfavorável¹⁵³. Os EAETs graves mais comuns foram pirexia (11%), neutropenia febril (11%), SLC (6%), sepse (4%), infecção relacionada

ao dispositivo (4%), overdose (4%), convulsão (3%) , insuficiência respiratória (3%), hipóxia (3%), pneumonia (3%) e insuficiência de múltiplos órgãos (3%)¹⁵⁸. EAETs graves considerados pelos investigadores como potencialmente relacionados ao blinatumomabe foram relatados em 21% dos pacientes, embora apenas pirexia (6%), SLC (6%), neutropenia febril (4%) e convulsão (3%) tenham sido relatados em > 2% dos pacientes¹⁵⁸.

9.2.1.1.4 EAETs resultantes em interrupção e descontinuação

EAETs resultantes na interrupção do tratamento foram observados em 14% dos pacientes (**Error! Reference source not found.**), sendo que 7% (n = 5) apresentaram eventos de grau ≥ 3 : SLC de grau 3 (n = 2), neutropenia febril de grau 4, isto é, com ameaça à vida (n = 1), pirexia de grau 4 (n = 1), sepse de grau 4 (n = 1) e hipersensibilidade a drogas de grau 3 (n = 1)⁴⁰.

EAETs resultantes na descontinuação permanente do tratamento ocorreram em 6% dos pacientes (n = 4). Dois pacientes tiveram eventos de SLC (grau 3 e 4) que foram considerados relacionados ao tratamento e ocorreram após 3 dias (ciclo 1) e 10 dias (ciclo 2) de tratamento⁴⁰. Os outros 2 pacientes tiveram infecção fúngica de grau 5 e insuficiência de múltiplos órgãos de grau 5 (ambas de grau 4 no momento da descontinuação do tratamento), mas nenhum dos eventos foi considerado potencialmente relacionado ao blinatumomabe.

9.2.1.1.5 EAETs de interesse

A Tabela 52 resume a incidência de EAETs de interesse, incluindo eventos selecionados que são sinais de segurança conhecidos do blinatumomabe (eventos neurológicos, SLC, enzimas hepáticas elevadas e erros de medicação) e/ou eventos destacados com advertências ou precauções no rótulo do blinatumomabe¹⁵⁹. De modo geral, 90% dos pacientes tiveram algum TEAE de interesse, sendo que 71% tiveram evento de grau ≥ 3 ¹⁵³.

Eventos neurológicos foram relatados em 24% dos pacientes, sendo que a maioria foi de grau 1 ou 2, isto é, gravidade leve a moderada¹⁵³. Os eventos neurológicos mais comuns foram tremor (6%), tontura (4%) e sonolência (4%)⁴⁰. A mediana de tempo até a primeira ocorrência de eventos neurológicos foi de 8 dias, e os eventos foram resolvidos na maioria (82%) dos pacientes, com uma mediana de duração dos eventos de 5 dias¹⁵³. Nenhum evento neurológico levou à descontinuação permanente do tratamento ou foi fatal⁴⁰. Os eventos neurológicos considerados pelos investigadores como potencialmente relacionados ao

blinatumomabe foram relatados em 13% dos pacientes, sendo que tremor e tontura foram os mais comuns (4% cada)¹⁵³. Todos os eventos neurológicos relacionados ao tratamento foram moderados (grau 2) em termos de gravidade, e todos foram resolvidos⁴⁰.

Os eventos de SLC foram relatados em 11% dos pacientes, e todos foram considerados pelos investigadores como potencialmente relacionados ao blinatumomabe¹⁵³. Todos os eventos de SLC ocorreram nos primeiros 10 dias do ciclo 1 (com mediana de tempo até a primeira ocorrência de 2,5 dias), e quase todos (88%) foram resolvidos¹⁵³. Eventos de SLC de grau \geq 3 foram relatados em 6% dos pacientes (n = 4), o que levou à interrupção (n = 2) ou à descontinuação permanente do tratamento (n = 2), e nenhum evento de SLC foi fatal⁴⁰.

Eventos de enzimas hepáticas elevadas foram relatados em quase um terço (31%) dos pacientes (Tabela 52)⁴⁰. A maioria dos eventos foram observados durante a primeira semana de infusão e foram transitórios, normalmente retornando aos valores basais durante o primeiro ciclo⁴⁰. Nenhum evento de enzimas hepáticas elevadas levou à interrupção ou à descontinuação permanente do tratamento, e cabe notar que nenhum sinal ou sintoma clínico de toxicidade hepática foi observado.^{40,72}

Tabela 52. EAETs de interesse em pacientes que receberam blinatumomabe (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$) em ambas as fases do estudo MT103-205

| | 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ FAS (N = 70) | |
|---|---|---------------|
| | Qualquer grau | Grau \geq 3 |
| Pacientes com EAETs de interesse, n (%) | 63 (90) | 50 (71) |
| Eventos neurológicos | 17 (24) | 4 (6) |
| Síndrome da liberação de citocina | 8 (11) | 4 (6) |
| Infecções | 35 (50) | 18 (26) |
| Enzimas hepáticas elevadas | 22 (31) | 12 (17) |
| Reação à infusão sem considerar a duração | 46 (66) | 10 (14) |
| Síndrome de lise tumoral | 0 (0) | 0 (0) |
| Erros de medicação | 3 (4) | 0 (0) |
| Citopenia | 38 (54) | 38 (54) |
| Neutropenia | 32 (46) | 31 (44) |
| Linfopenia | 4 (6) | 3 (4) |
| Imunoglobulinas diminuídas | 5 (7) | 1 (1) |
| Síndrome de vazamento capilar | 2 (3) | 0 (0) |
| Pancreatite | 0 (0) | 0 (0) |

| 5-15 µg/m ² /dia FAS (N = 70) | |
|--|----------|
| Qualquer grau | Grau ≥ 3 |

Legenda: CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos; EAET, evento adverso emergente do tratamento; FAS, conjunto completo de análise; MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

Observação: Os dados são da análise primária do estudo MT103-205 (cut-off date: 12 de janeiro de 2015), momento em que todos os pacientes haviam concluído o estudo principal. Os EAETs foram codificados de acordo com o MedDRA, v17.1, e a gravidade foi classificada de acordo com os CTCAE, v4.03.

Fonte: ^{40,153}.

9.2.1.1.6 EAETs fatais

Excluindo mortes causadas por progressão da doença relatadas como eventos adversos pelos investigadores contrariamente ao protocolo do estudo, 6 pacientes (7%) tiveram EAET fatal (evento adverso fatal que ocorreu entre o início do tratamento com blinatumomabe e 30 dias após a última dose). Três desses EAETs fatais ocorreram após o TCTH-alo, e nenhum EAET fatal foi considerado relacionado ao tratamento com blinatumomabe, sugestivo de um novo sinal de segurança ou causado por eventos que seriam imprevistos em pacientes com malignidades hematológicas.

9.2.1.1.7 Comparação do perfil de segurança no estudo MT103-205 com o perfil observado em adultos com LLA pré-B Ph- com tratamento prévio intenso

O perfil de segurança do blinatumomabe em pacientes pediátricos do MT103-205 foi altamente semelhante ao relatado na população adulta com LLA pré-B Ph- que teve tratamento prévio intenso, e nenhum novo sinal de segurança foi observado^{153,159}. Em comparação com a população adulta com LLA pré-B Ph- com tratamento prévio intenso na fase 3 do ECR TOWER, as taxas de EAETs graves foram um pouco mais baixas em pacientes pediátricos (56% vs. 62%), assim como as taxas de EAETs resultantes em interrupção do tratamento (14% vs. 32%) e descontinuação permanente do tratamento (6% vs. 12%).^{40,160} As taxas de eventos neurológicos também foram menores em pacientes pediátricos em comparação com os adultos (24% vs. 61% no TOWER).^{40,161} As reações adversas observadas com maior frequência (≥ 10% de diferença) na população pediátrica foram anemia, trombocitopenia, leucopenia, pirexia, reações relacionadas à infusão, aumento de peso e hipertensão¹⁵⁹.

9.2.1.2 *Comparação de eventos adversos*

Dados de segurança não foram coletados nos estudos de comparação histórica 201402228 e 20120299. Em geral, os dados de segurança não são coletados ou registrados de forma tão sistemática nesse tipo de estudo observacional retrospectivo quanto nos ensaios clínicos prospectivos. Assim, a coleta e a comparação dos dados de segurança não forneceriam um reflexo preciso da ocorrência de tais eventos entre essas populações de pacientes que receberam o padrão de cuidado em comparação com a maneira como essas informações foram registradas e monitoradas nos ensaios clínicos do blinatumomabe.

A quimioterapia convencional para LLA pediátrica costuma ser agressiva, citotóxica e associada a uma ampla gama de efeitos adversos, e os mais comuns incluem toxicidades hematológicas como neutropenia e infecções^{79,162}. As infecções são a causa mais comum de mortalidade relacionada ao tratamento na LLA pediátrica.⁷⁹ Imunoterapias como o blinatumomabe têm como alvo uma linhagem celular específica (isto é, LLA de células B) e apresentam potencial para contornar alguns dos sinais e sintomas indesejáveis associados à quimioterapia convencional. Embora não haja dados comparativos de segurança na população pediátrica de LLA pré-B Ph- com tratamento prévio intenso, deve-se notar que na avaliação de adultos realizada na fase 3 do ECR TOWER, o blinatumomabe foi associado a uma menor incidência de toxicidades hematológicas do que a quimioterapia do padrão de cuidado, incluindo neutropenia febril (grau ≥ 3 ; 21% vs. 35%) e infecções (grau ≥ 3 ; 34% vs. 52%).^{130,160}

Com base nos dados de segurança do estudo MT103-205 e em contribuições de especialistas clínicos, a pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) concluiu em seu relatório final de orientação clínica para avaliação do blinatumomabe na LLA pré-B Ph- pediátrica com tratamento prévio intenso que as toxicidades associadas ao blinatumomabe são diferentes das associadas aos regimes padrão de quimioterapia pediátrica e não apresentam a mesma incidência de infecções, o que pode tornar os pacientes inelegíveis para TCTH-alo subsequente³¹. Especialistas clínicos consultados nessa avaliação da pCODR relataram que o blinatumomabe tem "melhor tolerabilidade" do que os regimes padrão de quimioterapia pediátrica e que o blinatumomabe está associado a "um número significativamente menor de toxicidades agudas e de efeitos colaterais de longo prazo, bem como um número menor de complicações por infecção"³¹.

9.2.1.3 *Segurança no estudo RIALTO*

Quase todos os pacientes (99%) tiveram algum EAET (

Tabela 53), enquanto EAs de grau ≥ 3 foram observados em 65% dos pacientes. Eventos adversos relacionados ao tratamento (EARTs) foram observados em 74% dos pacientes; 26% foram de grau 3. EARTs resultantes na descontinuação ou na interrupção temporária do blinatumomabe ocorreram em 4% e 16% dos pacientes, respectivamente. Houve 9 EAs fatais (8%); nenhum foi atribuído ao blinatumomabe. Quarenta e dois por cento dos pacientes tiveram EAs neurológicos, mais comumente cefaleia (25%). Seis pacientes (5,5%) tiveram eventos neurológicos de grau 3: 2 pacientes tiveram cefaleia e 1 paciente teve depressão do nível de consciência, convulsão, distúrbio do nervo trigêmeo e agitação. Os EAs foram manejados por protocolo. Não houve EAs neurológicos de grau 4 ou 5. Dois pacientes (1,8%) tiveram SLC de grau ≥ 3 , e um (1%) apresentou SLC de grau 4.

Tabela 53. Eventos adversos emergentes do tratamento e relacionados ao tratamento.

| EA, n (%) | Emergente do tratamento | | Relacionado ao tratamento | |
|--|-------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| | Todos os graus | Grau ≥ 3 | Todos os graus | Grau ≥ 3 |
| Qualquer EA | 109 (99,1) | 71 (64,5) | 81 (73,6) | 29 (26,4) |
| EAs que ocorreram em ≥ 10% para todos os graus ou ≥ 55 para grau ≥ 3 | | | | |
| Pirexia | 92 (83,6) | 15 (13,6) | 63 (57,3) | 11 (10,0) |
| Vômito | 30 (27,3) | 1 (0,9) | 11 (10,0) | 0 |
| Cefaleia | 27 (24,5) | 2 (1,8) | 11 (10,0) | 2 (1,8) |
| Síndrome da liberação de citocina | 22 (20,0) | 2 (1,8) | 18 (16,4) | 2 (1,8) |
| Anemia | 20 (18,2) | 5 (4,5) | 3 (2,7) | 0 |
| Náusea | 20 (18,2) | 0 | 8 (7,3) | 0 |
| Tosse | 19 (17,3) | 0 | 1 (0,9) | 0 |
| Dor | 18 (16,4) | 2 (1,8) | 4 (3,6) | 1 (0,9) |
| Hipotensão | 14 (12,7) | 2 (1,8) | 5 (4,5) | 2 (1,8) |
| Dor nas extremidades | 14 (12,7) | 0 | 4 (3,6) | 0 |
| Dor abdominal | 12 (10,9) | 0 | 3 (2,7) | 0 |
| Hipopotassemia | 12 (10,9) | 8 (7,3) | 4 (3,6) | 3 (2,7) |
| Contagem de plaquetas diminuída | 12 (10,9) | 11 (10,0) | 1 (0,9) | 1 (0,9) |
| Alanina-aminotransferase aumentada | 11 (10,0) | 7 (6,4) | 1 (0,9) | 1 (0,9) |
| Constipação | 11 (10,0) | 0 | 1 (0,9) | 0 |
| Neutropenia febril | 11 (10,0) | 10 (9,1) | 3 (2,7) | 3 (2,7) |
| Equilíbrio de fluidos positivo | 11 (10,0) | 0 | 0 | 0 |
| Neutropenia | 11 (10,0) | 8 (7,3) | 1 (0,9) | 1 (0,9) |
| Erupção | 11 (10,0) | 0 | 5 (4,5) | 0 |
| Trombocitopenia | 10 (9,1) | 5 (4,5) | 0 | 0 |
| Categorias de EA de interesse | | | | |
| Reações à infusão | 76 (69,1) | 12 (10,9) | 54 (49,1) | 10 (9,1) |
| Infecções | 50 (45,5) | 20 (18,2) | 9 (8,2) | 4 (3,6) |
| Eventos neurológicos | 47 (42,7) | 6 (5,5) | 22 (20,0) | 4 (3,6) |
| Citopenias | 41 (37,3) | 32 (29,1) | 7 (6,4) | 7 (6,4) |
| Enzimas hepáticas elevadas | 22 (20,0) | 14 (12,7) | 4 (3,6) | 3 (2,7) |
| Síndrome da liberação de citocina | 22 (20,0) | 2 (1,8) | 18 (16,4) | 2 (1,8) |
| Imunoglobulinas diminuídas | 8 (7,3) | 0 | 5 (4,5) | 0 |
| Síndrome de lise tumoral | 5 (4,5) | 3 (2,7) | 4 (3,6) | 2 (1,8) |
| Síndrome de vazamento capilar | 1 (0,9) | 0 | 0 | 0 |

Legenda: EA, evento adverso.

Fonte: ¹⁶³

9.2.2 **Eventos adversos pós-comercialização**

Está disponível um relatório periódico de avaliação de risco-benefício (*periodic benefit-risk evaluation report*, PBRRER)/relatório periódico de atualização de segurança (*periodic safety update report*, PSUR; nº 9) para blinatumomabe, abrangendo o período de 3 de dezembro de 2019 a 2 de junho de 2020¹⁶⁴.

De modo geral, estima-se que 1.389 pacientes (293,2 pacientes-ano) tenham sido expostos ao blinatumomabe em ensaios clínicos conduzidos pela Amgen desde o início do programa de desenvolvimento. Além disso, durante o período do relatório PBRRER/PSUR, estima-se que 1.625 pacientes (212 pacientes-ano) tenham sido expostos ao blinatumomabe no cenário comercial. Em termos cumulativos, desde a data internacional de criação do blinatumomabe (3 de dezembro de 2014), estima-se que 10.461 pacientes (1.364 pacientes-ano) tenham sido expostos ao produto no cenário comercial.

Durante o período do relatório PBRRER/PSUR mais recente, não foram disponibilizados novos dados de benefícios e não houve alteração significativa no perfil de risco do blinatumomabe após a avaliação dos dados de segurança. Portanto, o perfil de risco-benefício do blinatumomabe permanece favorável para as indicações cobertas por este dossiê.

9.3 **Detalhes adicionais sobre metodologia e pressupostos do modelo de custo-efetividade**

9.3.1 **Estrutura do modelo**

Um modelo de sobrevivência particionado, baseado em coorte, com um horizonte temporal de 80 anos foi desenvolvido no Microsoft Excel[®]. Essa abordagem foi escolhida para representar a natureza progressiva e crônica da LLA R/R, na qual os pacientes passam por uma série de estados de saúde claramente definidos e mutuamente excludentes.

Essa abordagem é semelhante à dos modelos recentes avaliados pelo NICE e por outras agências de avaliação de tecnologias em saúde para uso do blinatumomabe na LLA.^{148,165}

Foram implementados três estados de saúde no modelo de custo-efetividade:

- Livre de eventos (LE)
- Pós-evento (PE)
- Morte

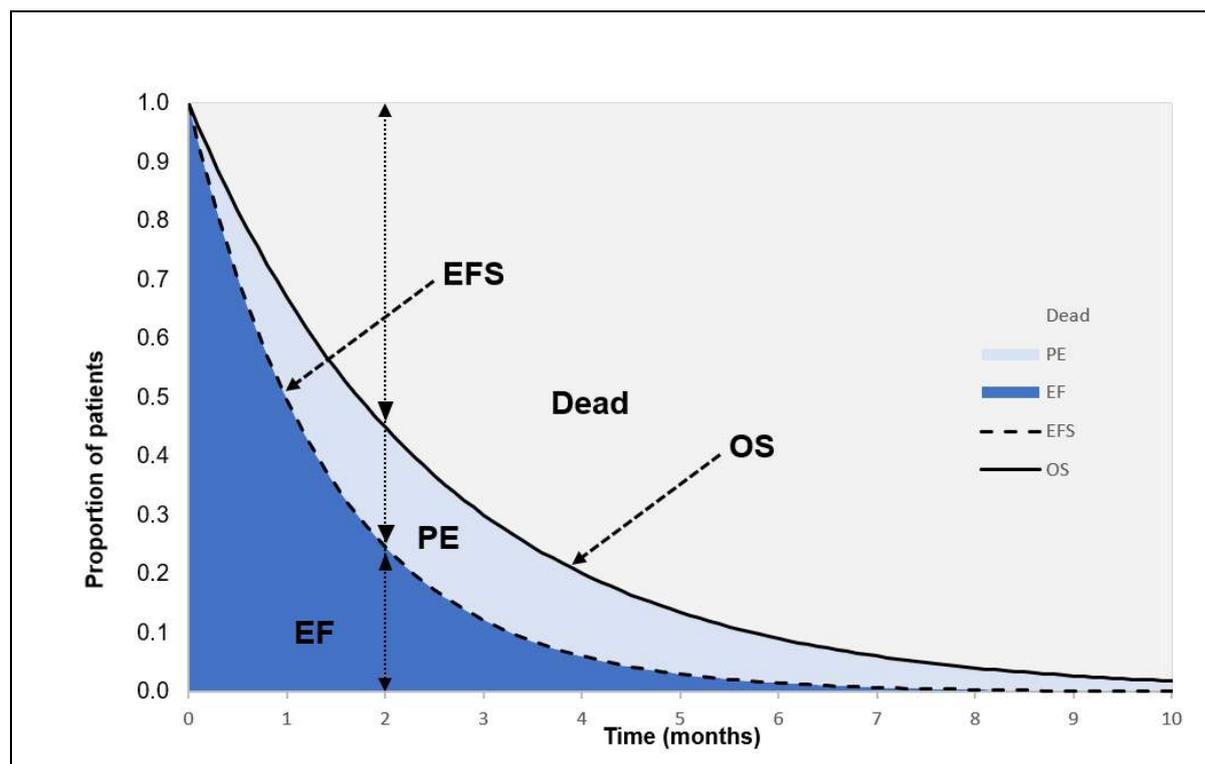
Os pacientes foram considerados no estado LE se não haviam passado por um evento (ou seja, recidiva ou falha do tratamento) ou morte; no estado de saúde PE se já tivessem passado por um evento, mas estivessem vivos; e no estado de saúde morte se houvessem morrido no estado LE ou PE. O modelo de três estados foi considerado apropriado para descrever a evolução clínica de pacientes com LLA de células B precursoras em primeira recidiva de alto risco; permitiu o uso direto dos desfechos primário (SLE) e secundário (SG) do estudo 20120215; e também é a estrutura de modelo mais comumente aplicada para terapias para neoplasias em estágio avançado.¹⁶⁶ Finalmente, a estrutura do modelo permitiu capturar um nível mais alto de QVRS para aqueles pacientes vivos e livres de eventos em comparação com aqueles que apresentaram recidiva/progressão da doença.

O modelo implementou uma duração de ciclo de 4 semanas, correspondendo à duração do ciclo de tratamento com blinatumomabe no protocolo do estudo 20120215. A distribuição dos pacientes entre os estados de saúde foi estimada usando funções paramétricas de sobrevivência ajustadas aos dados de SLE e SG do estudo 20120215, usando a data de corte da análise interina solicitada pela EMA. Conforme as diretrizes do NICE,^{105,108,167} várias distribuições paramétricas padrão e algumas mais flexíveis foram exploradas e comparadas para identificar o modelo de sobrevivência mais apropriado para a análise de custo-efetividade. Os modelos de sobrevivência utilizados para análise do caso base foram selecionados com base na avaliação do ajuste estatístico dos mesmos aos dados observados e à plausibilidade clínica das extrapolações a longo prazo.

A Figura 22 ilustra a abordagem ao cálculo das proporções de pacientes nos três estados de saúde (ou seja, LE, PE, morte) em cada ciclo do modelo. Como exemplo, escolheu-se o mês 2 para demonstrar como as proporções de ocupação dos diferentes estados de saúde são calculadas em momentos específicos. No modelo, todos os pacientes iniciam o tratamento no estado de saúde LE. A proporção de pacientes no estado LE foi calculada pela área sob a curva de SLE. A proporção de pacientes no estado PE foi calculada pela área entre as curvas de SG e SLE. A curva de SG determinou a proporção de pacientes vivos (PE + LE) e mortos em qualquer momento.

Os pacientes no estado de saúde PE podem continuar a receber terapias anticâncer subsequentes por um número especificado de ciclos, ou seja, os tratamentos subsequentes são incluídos no modelo como parte do estado de saúde PE.

Figura 22. Abordagem do modelo de sobrevida particionada



Legenda: LE, livre de eventos; PE, pós-evento; SG, sobrevida geral; SLE, sobrevida livre de eventos. Proportion of patients = Proporção de pacientes; EFS = SLE; EF = LE; OS = SG; Dead = Morte

9.3.2 **Efetividade clínica**

9.3.2.1 *Sobrevida livre de eventos*

No estudo 20120215, a SLE (definida como tempo decorrido da randomização até a recidiva ou <25% de blastos no mielograma [M2] após obtenção de remissão completa [RC], falha em obter RC ao término do tratamento, ocorrência de câncer secundário ou morte por qualquer causa) foi o desfecho primário. Os resultados de SLE atingiram significância estatística no primeiro corte de dados (data de corte: 17/07/2019; HR 0,33, IC 95%: 0,18-0,61, $p < 0.001$)¹²⁸. Esses achados foram confirmados posteriormente no corte de dados para a análise *ad hoc* solicitada pela EMA (data de corte: 14/09/2020; HR 0,33, IC 95%: 0,19-0,59).¹⁰⁷

Para análise econômica do caso base, foram utilizados dados da análise *ad hoc* solicitada pela EMA, pois representam 14 meses adicionais de seguimento em relação aos dados da análise primária de SLE. Para análise de cenários, foram utilizados dados do estudo 20120215, com base no recorte de dados da análise primária. Na data de corte da análise *ad hoc* atualizada solicitada pela EMA, 56 eventos de SLE tinham ocorrido. Um total de 20 (37,0%) pacientes no braço blinatumomabe e 36 (63,2%) pacientes no braço HC3 tinham

passado por um evento. A taxa de SLE nos anos 1, 2, 3, e 4 foi de 71,1%, 67,2%, 61,7% e 52,9% para o braço blinatumomabe e 41,5%, 28,2%, 28,2% e 28,2% para o braço HC3, respectivamente. A Figura 23 apresenta um gráfico de Kaplan-Meier com estimativas de SLE para os dois braços do estudo, com base no recorte de dados da análise interina.

As curvas Kaplan-Meier de SLE nos braços HC3 e blinatumomabe divergiram claramente desde o início do tratamento, e essa divergência se manteve ao longo do tempo de seguimento. Embora o gráfico de *hazards* log-cumulativo sugerisse que a hipótese de proporcionalidade de riscos poderia ser aceita, o perfil de HR suavizado com base nos resíduos de Schoenfeld indicou que havia um padrão dependente do tempo no HR de SLE, com benefício de tratamento um pouco maior durante os primeiros meses do que em meses posteriores (ver Figura 24). Isso era esperado, porque, a curto prazo, os eventos são evitados em mais pacientes do braço blinatumomabe do que com HC3; porém, a longo prazo, os pacientes que permanecem livres de eventos são aqueles com resposta durável (ou seja, curados) e que têm um risco mais semelhante de sofrer um evento nos dois braços de tratamento. No geral, o perfil de HR sugerido na Figura 24 é congruente com a escolha do modelo com fração de cura. Diagnósticos adicionais do efeito de tratamento sugeriram que modelos que pressupõem tempo até falha acelerado ou proporcionalidade de chances poderiam ser aceitos.

Figura 23. Curvas Kaplan-Meier de SLE: blinatumomabe x HC3

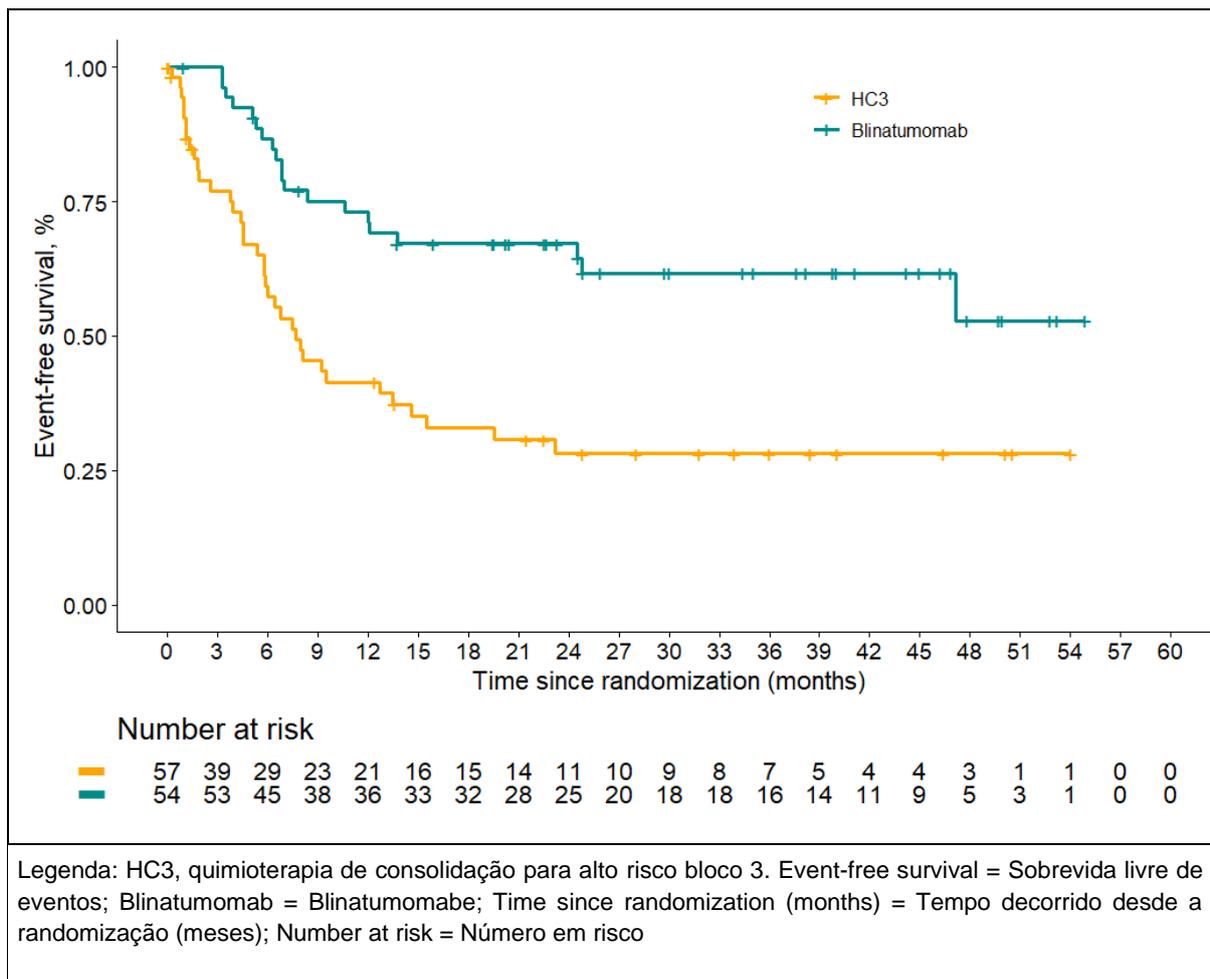
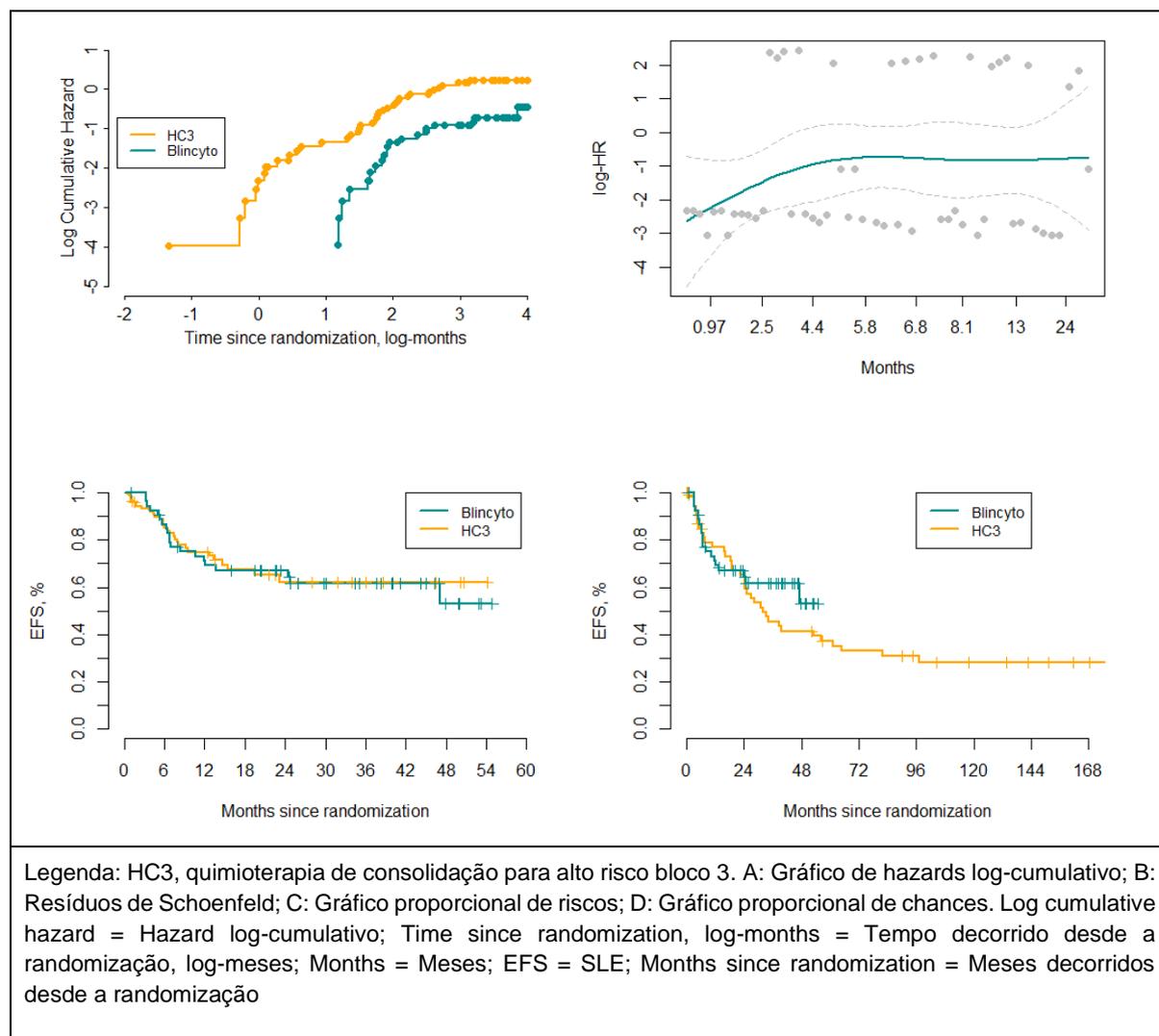
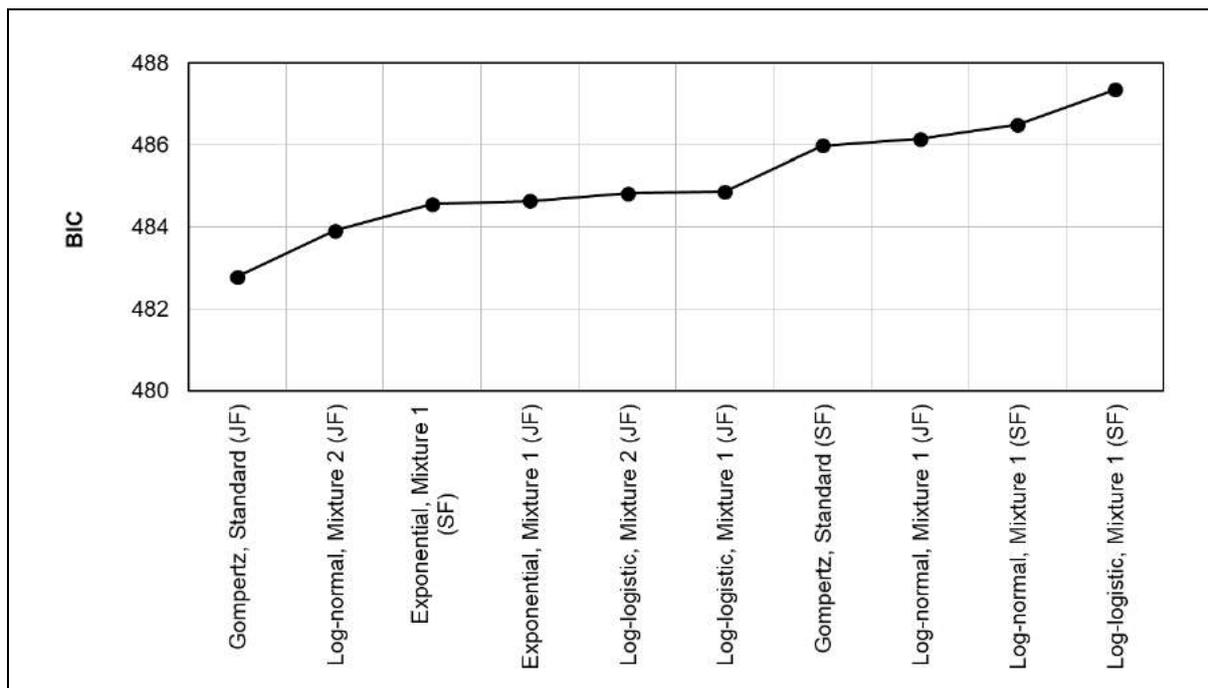


Figura 24. Diagnósticos do efeito do tratamento



A Figura 25 apresenta o ajuste estatístico dos modelos com fração de cura e Gompertz padrão, medido pelo BIC. Os quatro modelos com o melhor ajuste foram o modelo de Gompertz padrão ajustado conjuntamente, o modelo log-normal de fração de cura ajustado conjuntamente com diferentes probabilidades de cura e escala (*scale*) para os dois braços de tratamento (fração de cura 2), os modelos exponenciais com fração de cura ajustados separadamente e o modelo exponencial com fração de cura ajustado conjuntamente com diferentes probabilidades de cura para os dois braços de tratamento (fração de cura 1).

Figura 25. Valores de BIC para os 10 modelos de cura (SLE) com melhor ajuste



Legenda: BIC, critério de informação de bayesiano; JF, ajustado conjuntamente; SF, ajustados separadamente. Nos modelos de fração de cura 1 ajustados conjuntamente, as estimativas de SLE para o blinatumomabe e para HC3 diferem em relação à proporção de pacientes curados. Nos modelos de fração de cura 2 ajustados conjuntamente, as estimativas de SLE para o blinatumomabe e para HC3 diferem tanto em relação à proporção de pacientes curados como em relação ao risco de eventos nos pacientes não curados.

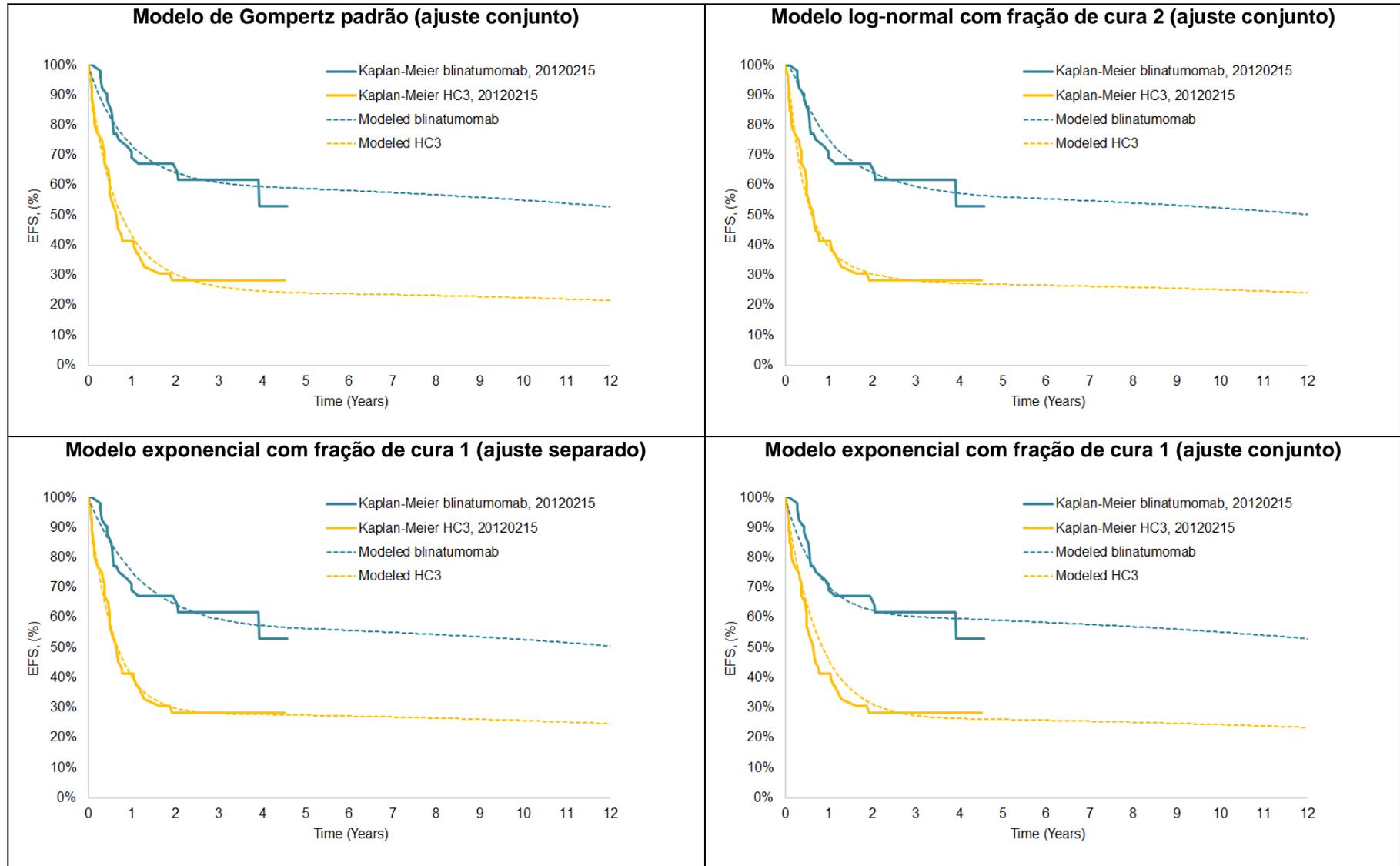
Gompertz padrão (ajuste conjunto); **Log-normal** fração de cura 2 (ajuste conjunto); **Exponencial** fração de cura 1 (ajuste separado); **Exponencial** fração de cura 1 (ajuste conjunto); **Log-logístico** fração de cura 2 (ajuste conjunto); **Log-logístico** fração de cura 1 (ajuste conjunto); **Gompertz** padrão (ajuste separado); **Log-normal** fração de cura 1 (ajuste conjunto); **Log-normal** fração de cura 1 (ajuste separado); **Log-logístico** fração de cura 1 (ajuste separado)

A Figura 26 e a Figura 27 apresentam a SLE modelada ao longo de 12 anos e pelo horizonte temporal *lifetime* para blinatumomabe e HC3, respectivamente. A Figura 28 apresenta a taxa de eventos correspondente, e a Figura 29 **Error! Reference source not found.**, os valores de HR. Com base na avaliação visual, o modelo log-normal com fração de cura ajustado conjuntamente, com frações de cura e parâmetros de escala diferentes para os dois braços de tratamento, teve um ajuste um pouco melhor do que os outros modelos, porque capturou com mais precisão a forma da curva de Kaplan-Meier para o blinatumomabe durante os primeiros meses. No entanto, havia pouca diferença para decidir entre os modelos, e todos os quatro modelos de cura forneceram estimativas de SLE que se ajustaram bem aos dados do estudo 20120215.

Com base na avaliação das taxas de evento e os perfis de HR correspondentes (Figura 28 e Figura 29), o modelo log-normal com fração de cura ajustado conjuntamente e os modelos exponenciais com fração de cura ajustados separadamente sugeriram um HR acima de 1 por

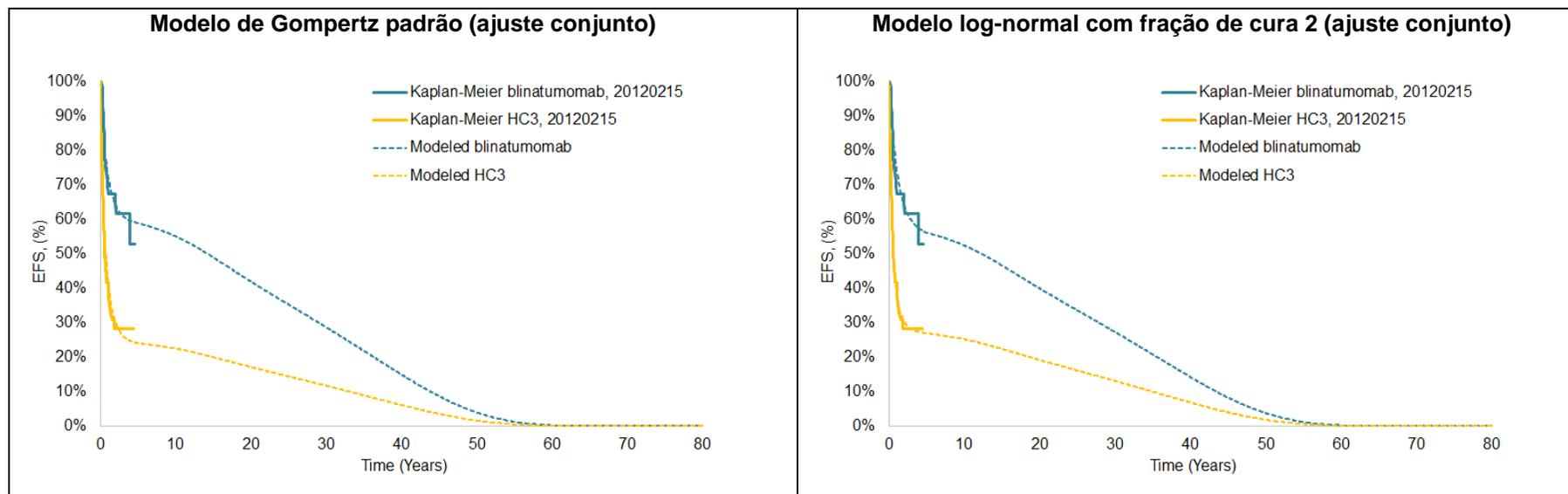
algum tempo durante o seguimento, que foi considerado clinicamente implausível e incompatível com o HR suavizado apresentado na Figura 24. Entre o modelo padrão de Gompertz ajustado conjuntamente e os modelos exponenciais com fração de cura ajustados conjuntamente, o modelo de Gompertz sugeriu um perfil de HR mais plausível, ao prever um padrão de HR sem declínio, ao passo que o modelo exponencial com fração de cura ajustado conjuntamente sugeriu um padrão de HR em forma de “U”.

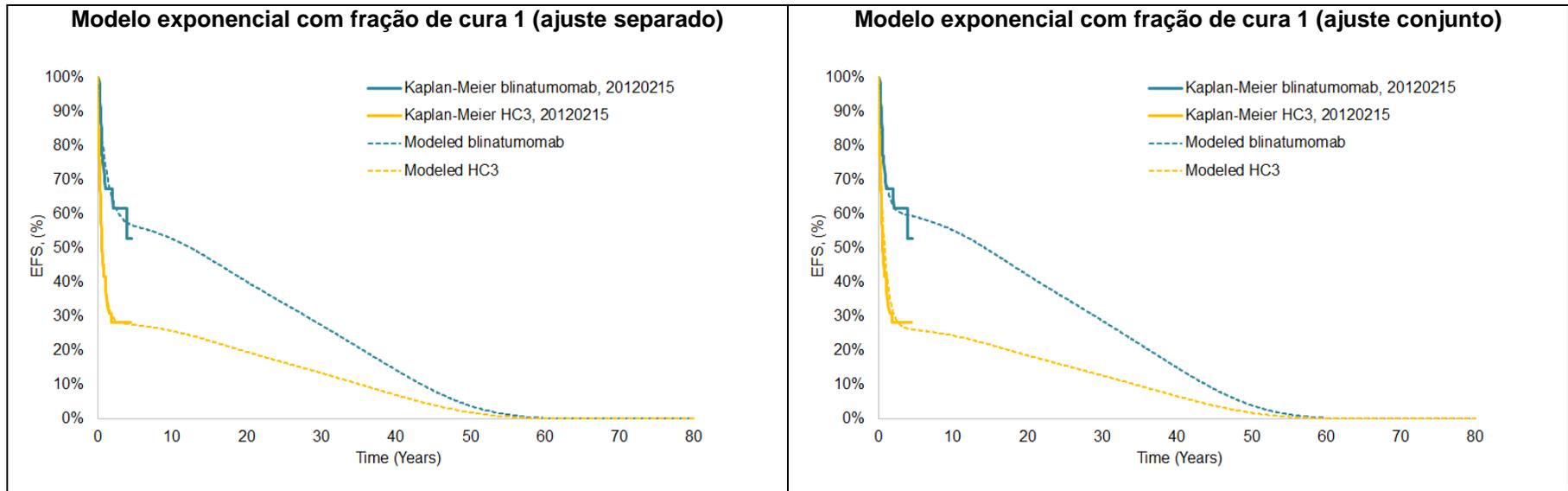
Figura 26. SLE conforme os quatro modelos de cura com melhor ajuste, horizonte de 12 anos



Legenda: EFS = SLE; Kaplan-Meier blinatumomab = Kaplan-Meier blinatumomabe; Modeled blinatumomabe = Modelagem blinatumomabe; Modeled HC3 = Modelagem HC3

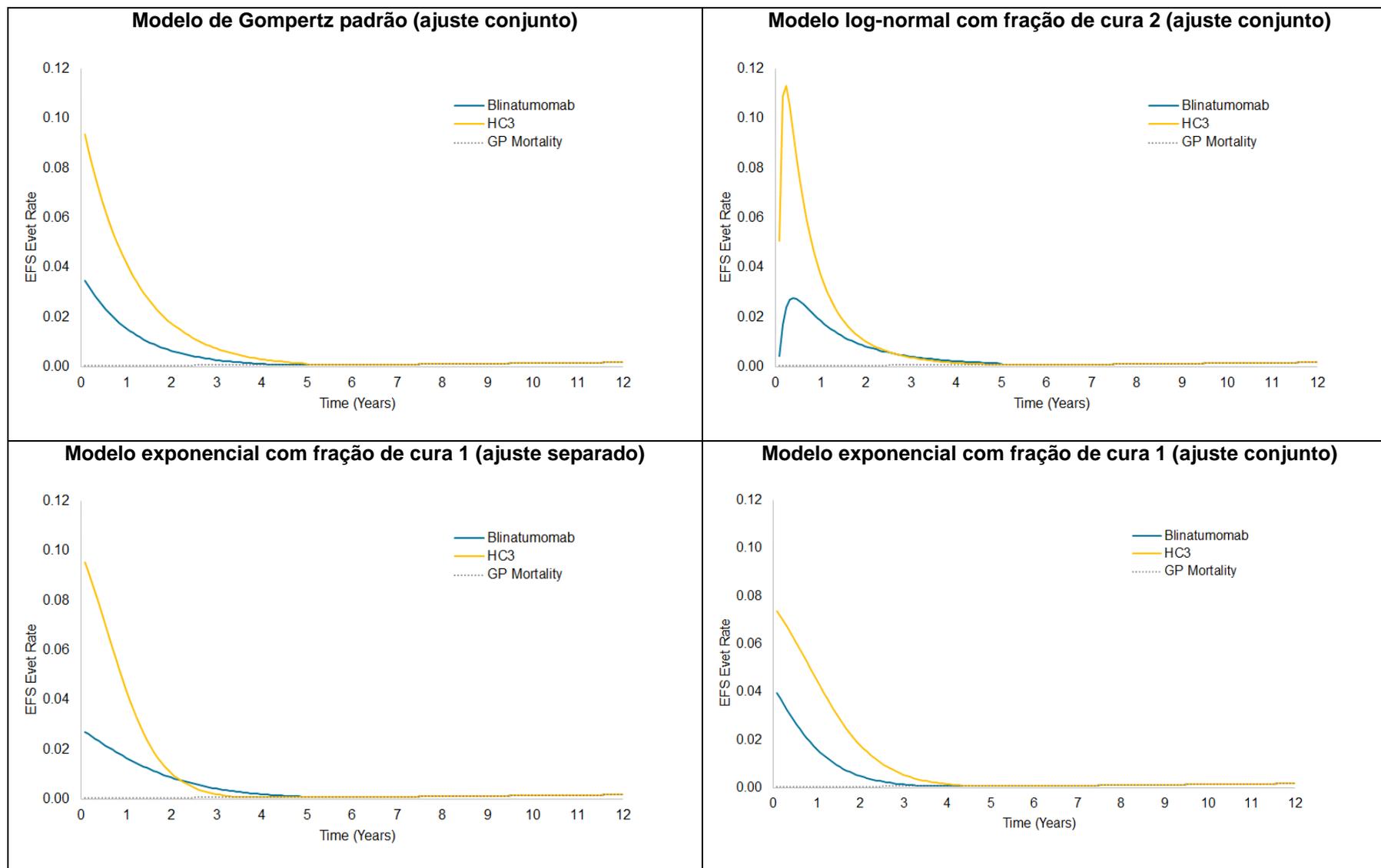
Figura 27. SLE conforme os quatro modelos de cura com melhor ajuste, horizonte de 80 anos (*lifetime*)





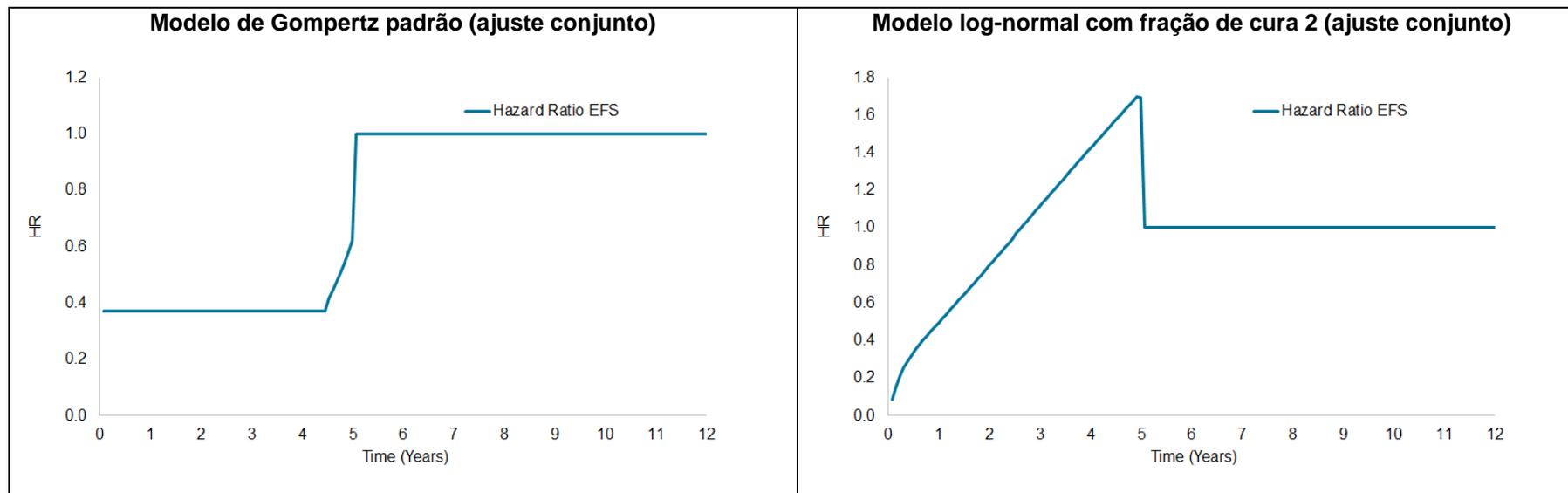
Legenda: EFS = SLE; Kaplan-Meier blinatumomab = Kaplan-Meier blinatumomabe; Modeled blinatumomabe = Modelagem blinatumomabe; Modeled HC3 = Modelagem HC3

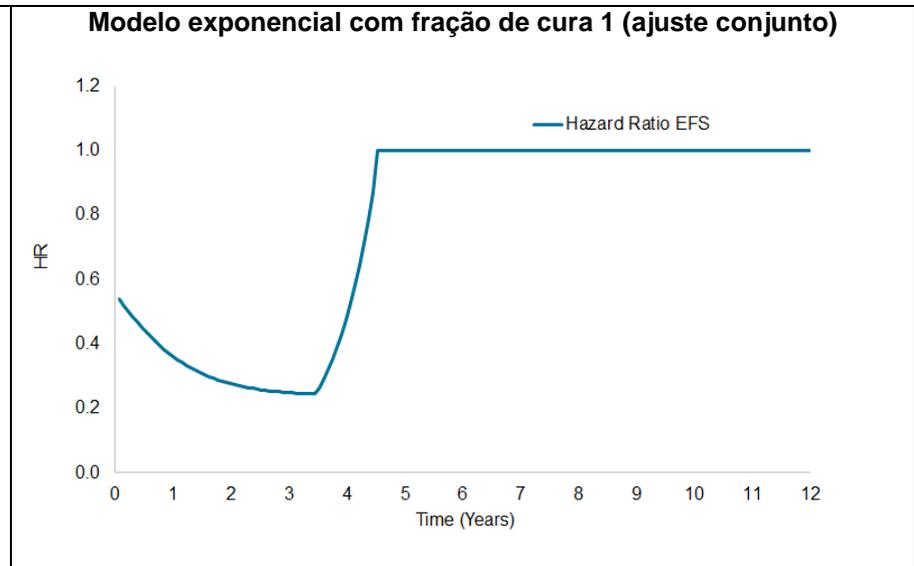
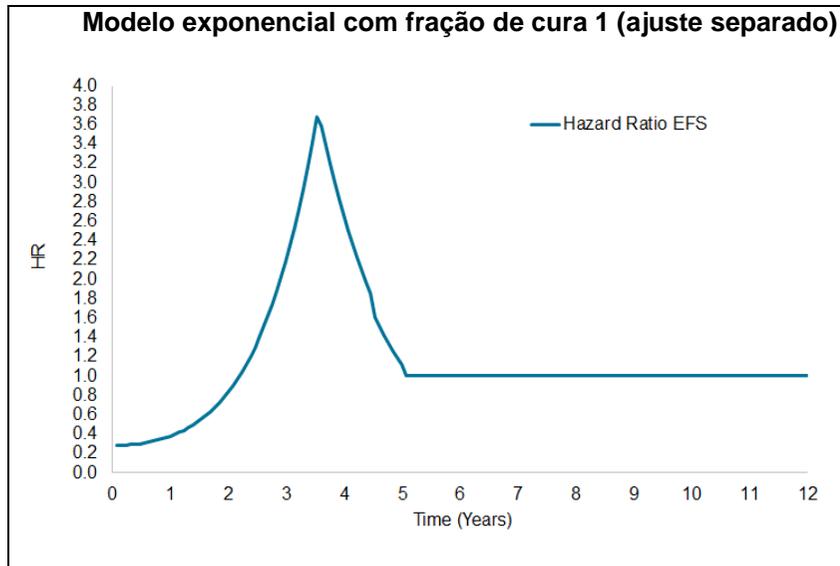
Figura 28. Taxa de eventos de SLE conforme os 4 modelos de cura com melhor ajuste, horizonte de 12 anos



Legenda: EFS Event Rate = Taxa de evento SLE; Blinatumomab = Blinatumomabe; GP Mortality = Mortalidade na população geral; Time (Years) = Tempo (anos)

Figura 29. HR de SLE conforme os quatro modelos de cura com melhor ajuste, horizonte de 12 anos





Legenda: EFS Hazard ratio = Hazard ratio SLE; Time (Years) = Tempo (anos)

Os quatro modelos com melhor ajuste também foram comparados em relação às taxas previstas de SLE em longo prazo (a Tabela 54 apresenta as taxas de SLE em 5, 10 e 20 anos). As previsões de longo prazo pelos 4 modelos foram consistentes, com pouca variação nas taxas de SLE em 10 e 20 anos. Especificamente, a SLE variou entre 52%-55% em 10 anos e 40%-42% em 20 anos com blinatumomabe e entre 23%-26% em 10 anos e 17%-20% em 20 anos com HC3. Dos 4 modelos, o de Gompertz ajustado conjuntamente foi o mais conservador em termos de SLE estimada de longo prazo com HC3.

Tabela 54. Estimativas de SLE para as quatro distribuições com melhor ajuste

| Distribuição | Blinatumomabe | | | HC3 | | |
|--|---------------|---------|---------|--------|---------|---------|
| | 5 anos | 10 anos | 20 anos | 5 anos | 10 anos | 20 anos |
| Gompertz padrão (ajuste conjunto) | 59% | 55% | 42% | 24% | 23% | 17% |
| Log-normal com fração de cura 2 (ajuste conjunto) | 56% | 52% | 40% | 27% | 25% | 19% |
| Exponencial com fração de cura 1 (ajuste separado) | 56% | 53% | 40% | 28% | 26% | 20% |
| Exponencial com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 59% | 55% | 42% | 26% | 24% | 19% |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3.

Nos modelos com fração de cura 1 ajustados conjuntamente, as estimativas de SLE para o blinatumomabe e para HC3 diferem em relação à proporção de pacientes curados. Nos modelos de fração de cura 2 ajustados conjuntamente, as estimativas de SLE para o blinatumomabe e para HC3 diferem tanto em relação à proporção de pacientes curados como em relação ao parâmetro de escala.

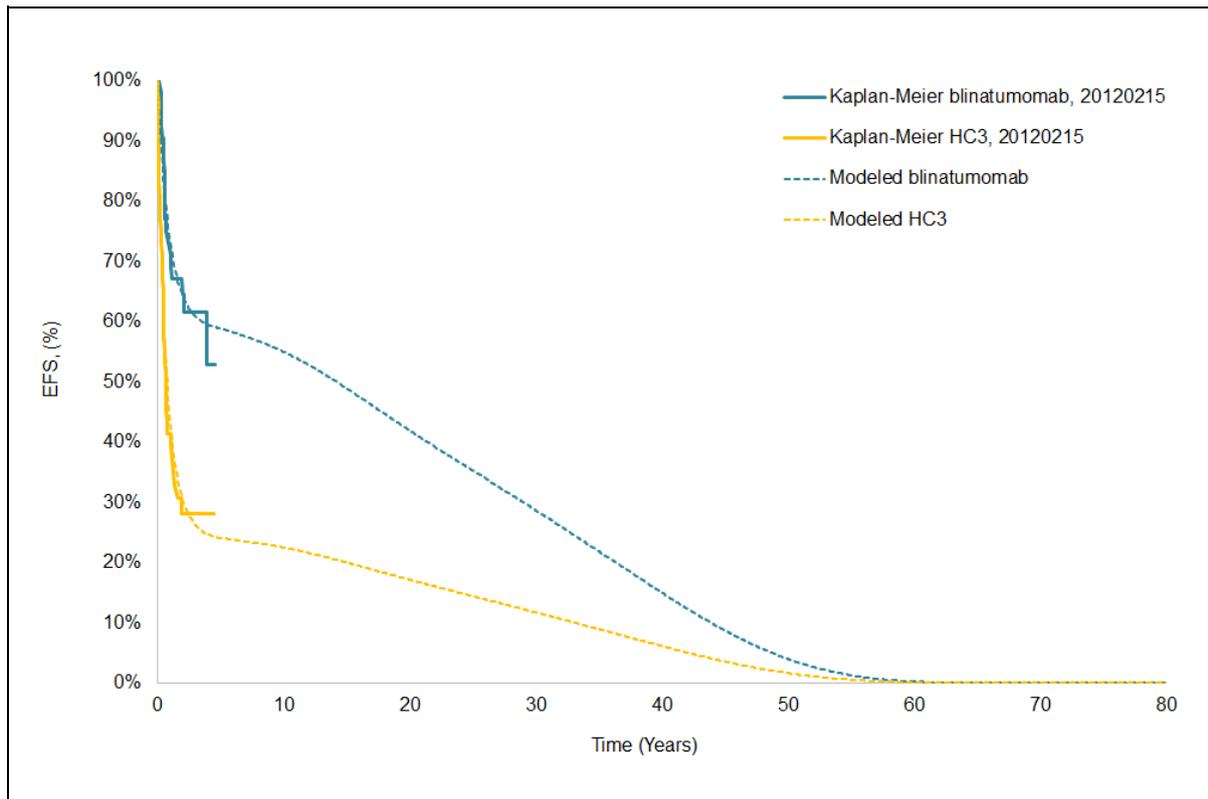
A Tabela 55 apresenta uma visão geral dos critérios usados para a comparação dos quatro modelos de SLE com melhor ajuste, de acordo com o BIC. A distribuição padrão de Gompertz e ajuste conjunto foi selecionada para utilização no caso base por apresentar o melhor ajuste estatístico, bom ajuste visual e um bom padrão de taxas de riscos e razão de HR para SLE ao longo do tempo. As projeções de SLE em longo prazo obtidas com este modelo, tanto para o blinatumomabe como para HC3, foram consideradas clinicamente plausíveis tendo-se em vista as taxas efetivas de SLE observadas no estudo ALL-REZ BFM 87¹¹³ e o HR observado (i.e., ausência de benefício do tratamento além do horizonte de 5 anos) destes modelos. A Figura 30 apresenta extrapolações da SLE do caso base para os dois braços de tratamento.

Tabela 55. Comparação dos 4 modelos de cura com melhor ajuste para estimação de SLE

| Distribuição | Ranking (BIC) | Ajuste visual | Perfil de HR | Observação |
|--|---------------|---------------|--------------|--|
| Gompertz padrão (ajuste conjunto) | 1 | ✓✓ | ✓✓✓ | Presume ausência de benefício do tratamento além de 5 anos |
| Log-normal com fração de cura 2 (ajuste conjunto) | 2 | ✓✓✓ | ✓ | |
| Exponencial com fração de cura 1 (ajuste separado) | 3 | ✓✓ | ✓ | |
| Exponencial com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 4 | ✓✓ | ✓✓ | |

Obs.: a distribuição em negrito foi a selecionada para o caso base.

Figura 30. Curvas de SLE para os braços blinatumomabe e HC3 (modelo de Gompertz padrão, ajuste conjunto)



HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; JF, ajuste conjunto.

Legenda: EFS = SLE; Kaplan-Meier blinatumomab = Kaplan-Meier blinatumomabe; Modeled blinatumomabe = Modelagem blinatumomabe; Modeled HC3 = Modelagem HC3; Time (Years) = Tempo (anos)

9.3.2.2 *Sobrevida global*

No estudo 20120215, a SG (ou seja, o tempo decorrido entre a randomização e a morte por qualquer causa) foi um desfecho secundário essencial. Na análise primária dos dados, os resultados de SG não atingiram significância estatística (HR 0,43, IC 95%: 0,18-1,01, $p = 0,047$)¹²⁸ mas no recorte de dados com seguimento adicional solicitado pela EMA, o IC 95% do HR não cruzou 1 (HR 0,33, IC 95%: 0,15-0,72).¹⁰⁷

Para análise econômica do caso base, foram utilizados dados da análise *ad hoc* solicitada pela EMA, pois representam 14 meses adicionais de seguimento em relação aos dados da análise primária de SG. Porém, os dados do estudo 20120215, baseados na data de corte para a análise primária, foram utilizados para análises de cenário. Até a data de corte definida, haviam ocorrido 32 mortes. No total, 9 pacientes (16,7%) no braço blinatumomabe e 23 (40,4%) no braço HC3 haviam morrido. A SG em 1, 2, 3 e 4 anos foi de 88,4%, 82,2%, 82,2% e 82,2% no braço blinatumomabe e 72,5%, 54,8%, 51,9% e 51,9% no braço HC3, respectivamente. A Figura 31 apresenta um gráfico de Kaplan-Meier com estimativas de SG para os dois braços (blinatumomabe e HC3), com base no recorte de dados da análise *ad hoc* solicitada pela EMA.

As curvas Kaplan-Meier do blinatumomabe e do HC3 demonstraram um padrão divergente desde o início do tratamento, e essa divergência se manteve ao longo do tempo de seguimento. Embora o gráfico de *hazards* log-cumulativo sugerisse que a hipótese de proporcionalidade de riscos poderia ser aceita, o perfil de HR suavizado com base nos resíduos de Schoenfeld indicou que havia um padrão dependente do tempo no HR de SLE, com benefício de tratamento um pouco maior durante os primeiros meses do que em meses posteriores (ver Figura 32). Diagnósticos adicionais do efeito de tratamento sugeriram que modelos que pressupõem tempo até falha acelerado ou proporcionalidade de chances poderiam ser aceitos.

Figura 31. Curvas Kaplan-Meier de SG: blinatumomabe x HC3

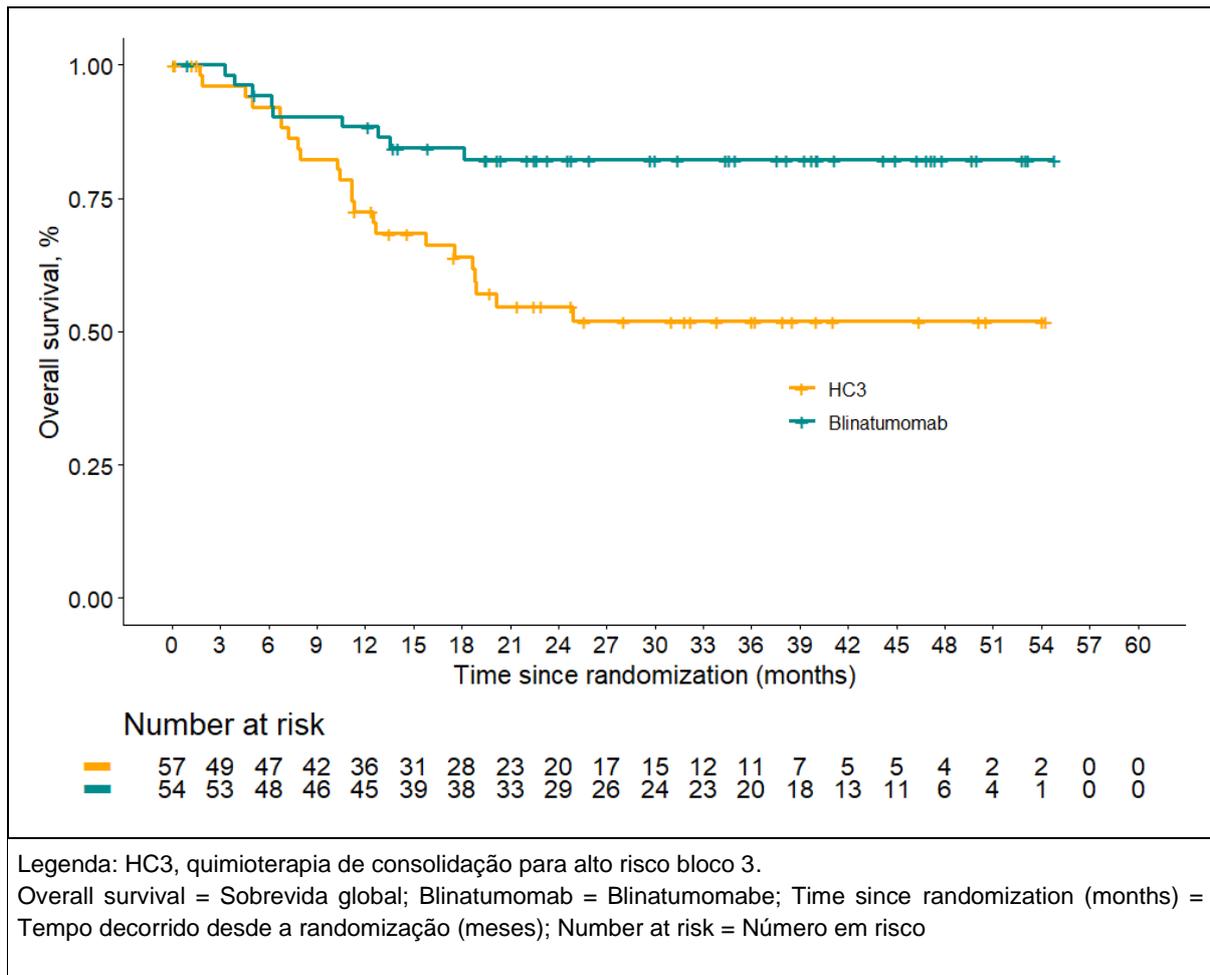
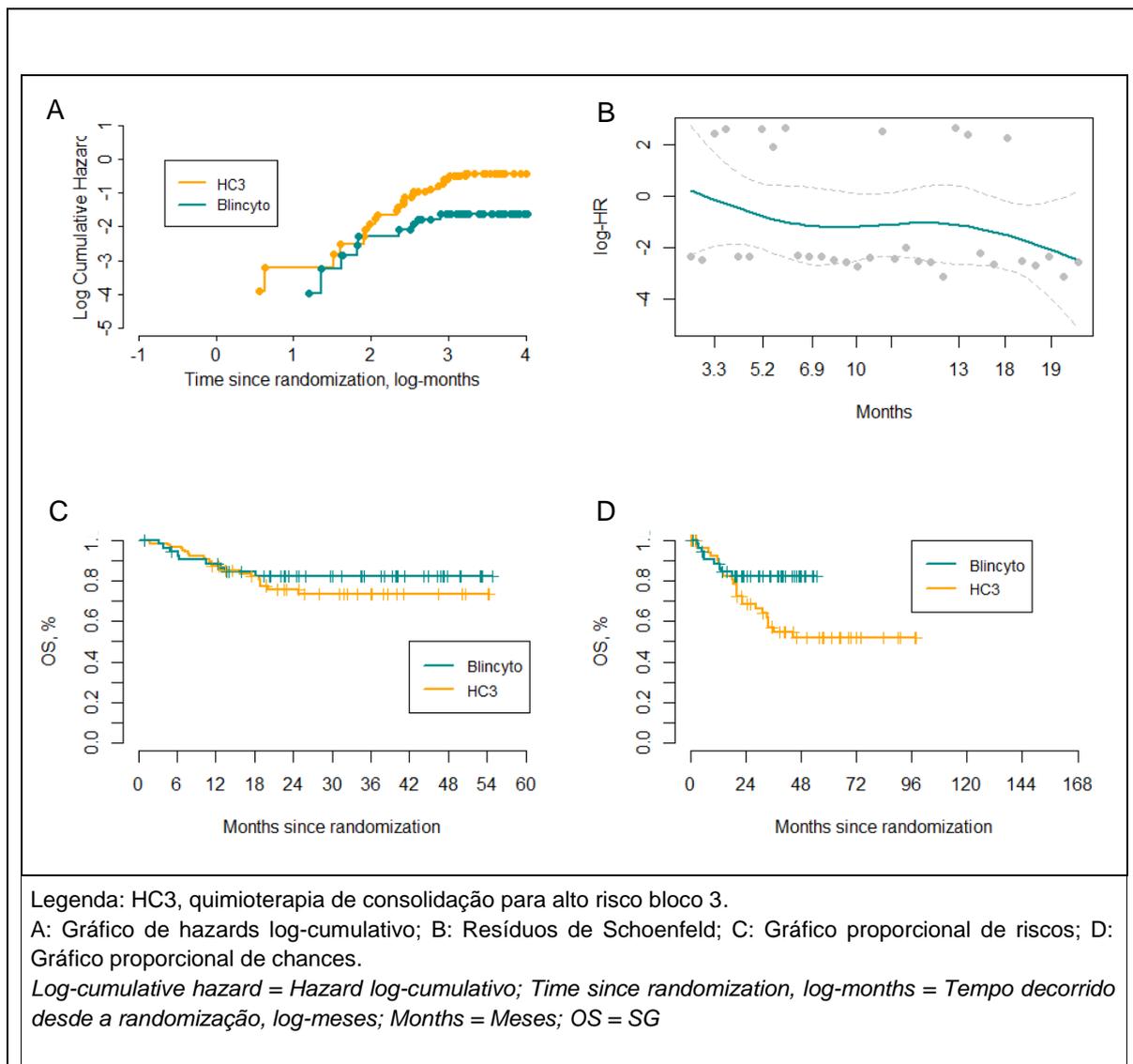
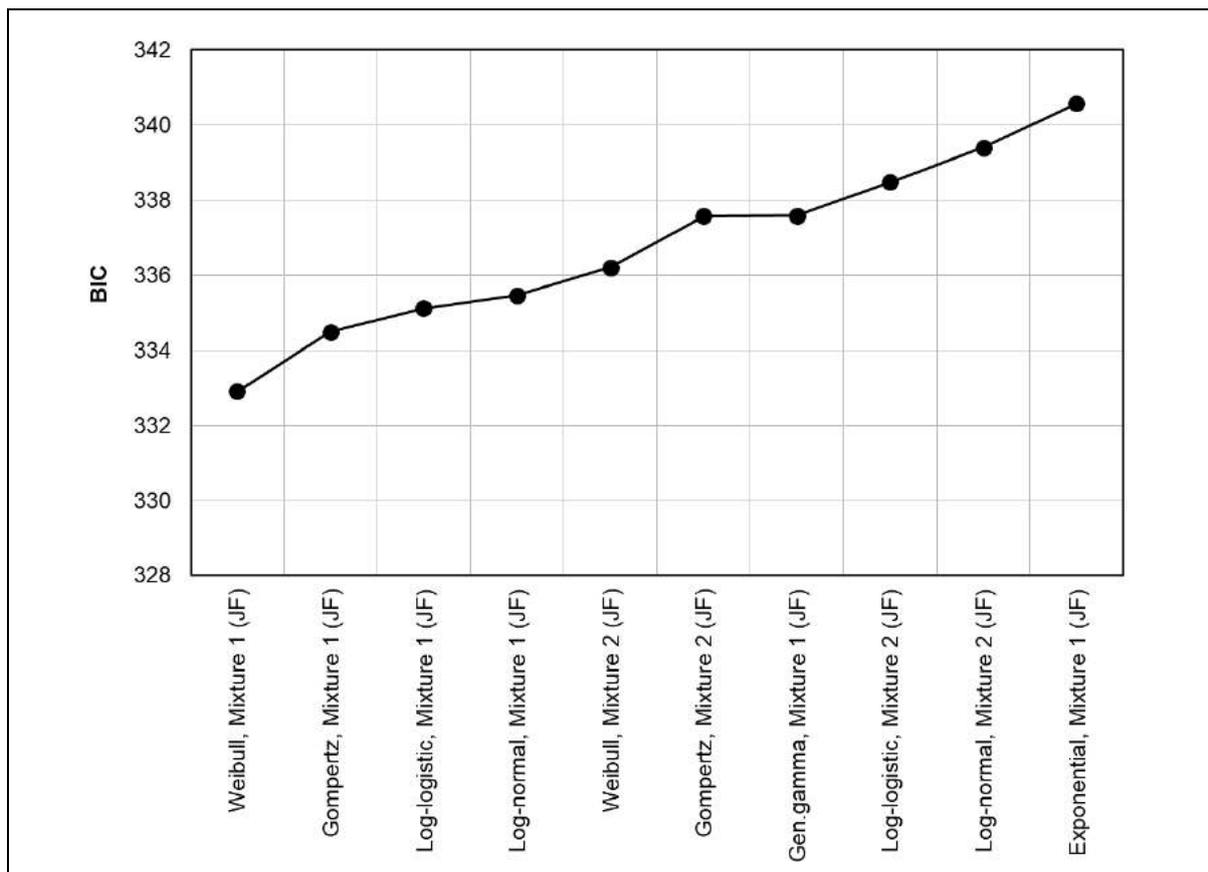


Figura 32. Diagnósticos do efeito do tratamento



A Figura 33 apresenta o ajuste estatístico dos modelos com fração de cura, medido pelo BIC. Os quatro modelos com o melhor ajuste foram todos modelos com fração de cura ajustados conjuntamente, com diferentes probabilidades de cura e taxas de risco semelhantes para os pacientes não curados entre os dois tratamentos (ou seja, modelo de fração de cura 1). Os quatro modelos com o melhor ajuste foram os de Weibull, Gompertz, log-logístico e log-normal, todos com fração de cura 1; porém, o modelo log-normal com fração de cura 1 foi excluído das análises porque apresentou ajuste um pouco inferior às estimativas de Kaplan-Meier comparado aos três primeiros modelos. Portanto, o modelo log-normal com fração de cura 1 foi substituído pelo quinto modelo com melhor ajuste, o modelo de Weibull com fração de cura 2, para seleção do modelo do caso base.

Figura 33. Estatísticas de ajuste para os 10 modelos de cura (SG) com melhor ajuste



Legenda: BIC, critério de informação de bayesiano; JF, ajustado conjuntamente

Nos modelos de fração de cura 1 ajustados conjuntamente, as estimativas de SG para o blinatumomabe e para HC3 diferem em relação à proporção de pacientes curados. Nos modelos de fração de cura 2 ajustados conjuntamente, as estimativas de SG para o blinatumomabe e para HC3 diferem tanto em relação à proporção de pacientes curados como em relação ao risco de eventos nos pacientes não curados.

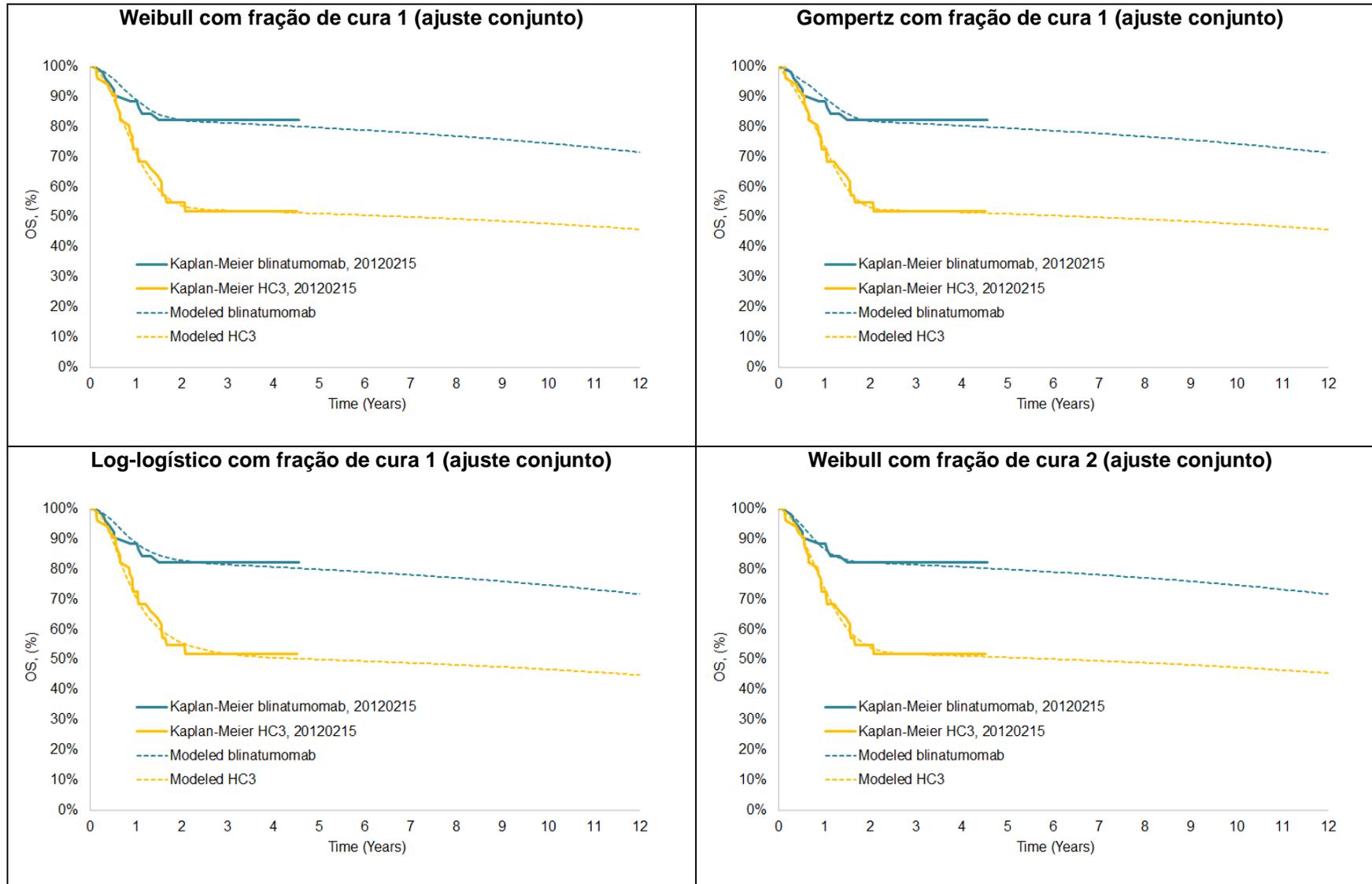
Weibull fração de cura 1 (ajuste conjunto); **Gompertz** fração de cura 1 (ajuste conjunto); **Log-logístico** fração de cura 1 (ajuste conjunto); **Log normal** fração de cura 1 (ajuste conjunto); **Weibull** fração de cura 2 (ajuste conjunto); **Gompertz** fração de cura 2 (ajuste conjunto); **Gen-gama** fração de cura 1 (ajuste conjunto); **Log-logístico** fração de cura 2 (ajuste conjunto); **Log-normal** fração de cura 2 (ajuste conjunto); **Exponencial** fração de cura 1 (ajuste conjunto)

A Figura 34 e a Figura 35 apresentam a SG modelada ao longo de 12 anos e pelo horizonte temporal *lifetime* para blinatumomabe e HC3, respectivamente. A Figura 36 apresenta as taxas de SG correspondentes, e a Figura 37, os valores de HR. Com base na avaliação visual, o modelo de Weibull com fração de cura ajustado conjuntamente com diferentes frações de cura e taxas de risco para os pacientes não curados nos dois braços de tratamento apresentou um ajuste um pouco melhor que os outros modelos, e foi o que mais se aproximou do formato da curva de Kaplan-Meier para o blinatumomabe durante os primeiros meses.

Com base na avaliação das taxas de mortalidade e dos perfis de HR correspondentes ao longo do tempo (Figura 36 e Figura 37), havia pouca diferença para decidir entre os quatro

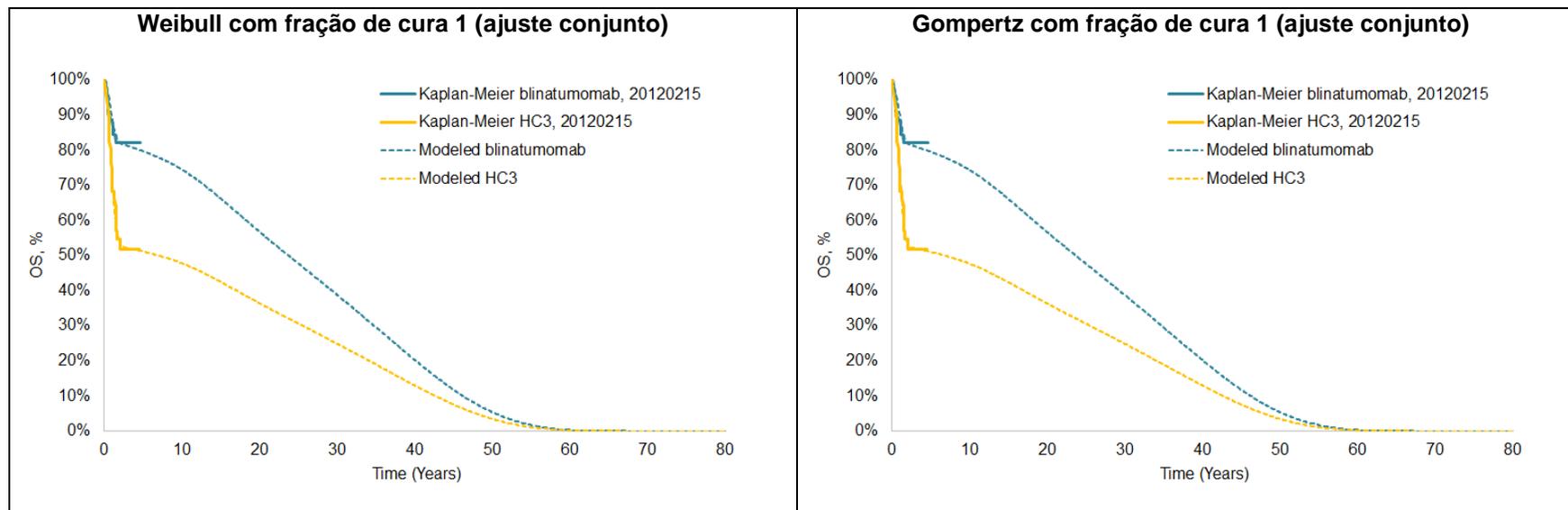
modelos; todos eram comparáveis. Porém, o modelo de Weibull com fração de cura 2 foi considerado um pouco mais adequado do que os outros três para a análise do caso base, pois sugeria um benefício de SG mais conservador no primeiro mês após o início do tratamento (ou seja, o HR mais alto foi observado no primeiro mês) e foi o que começou a se aproximar de 1 mais cedo. Ainda assim, foram realizadas análises de cenário para avaliar o impacto do uso de modelos alternativos de SG nos resultados de custo-efetividade.

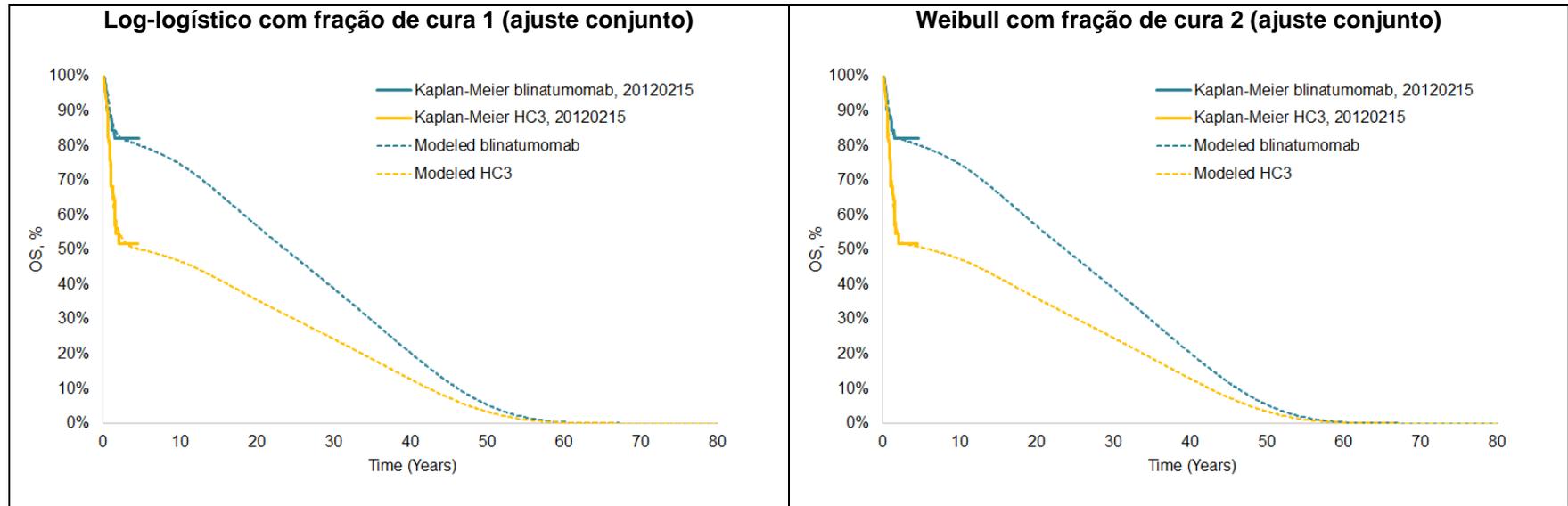
Figura 34. SG conforme os quatro modelos de cura com melhor ajuste, horizonte de 12 anos



Legenda: OS = SG; Kaplan-Meier blinatumomab = Kaplan-Meier blinatumomabe; Modeled blinatumomabe = Modelagem blinatumomabe; Modeled HC3 = Modelagem HC3; Time (Years) = Tempo (anos)

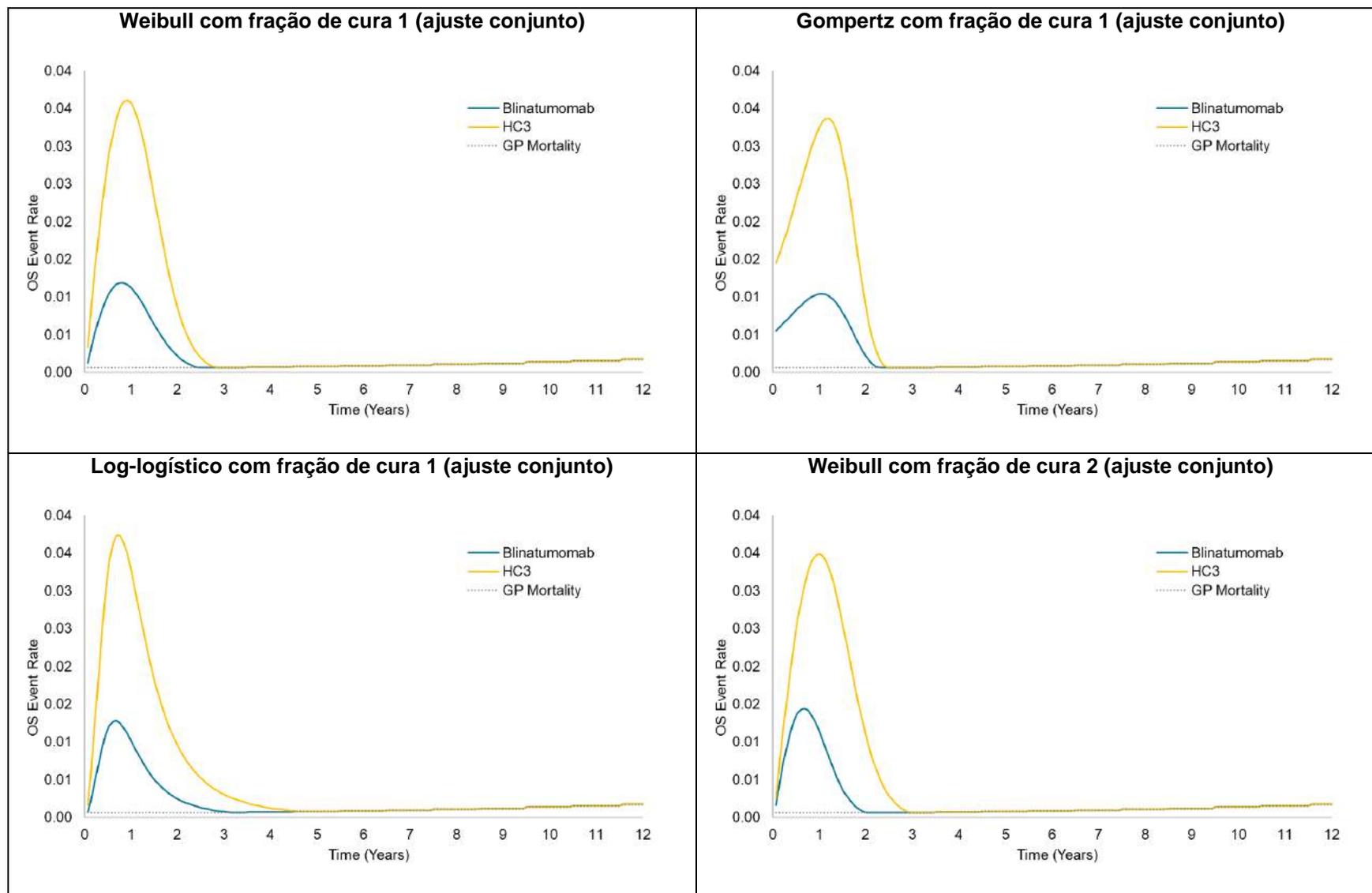
Figura 35. SG conforme os quatro modelos de cura com melhor ajuste, horizonte de 80 anos (*lifetime*)





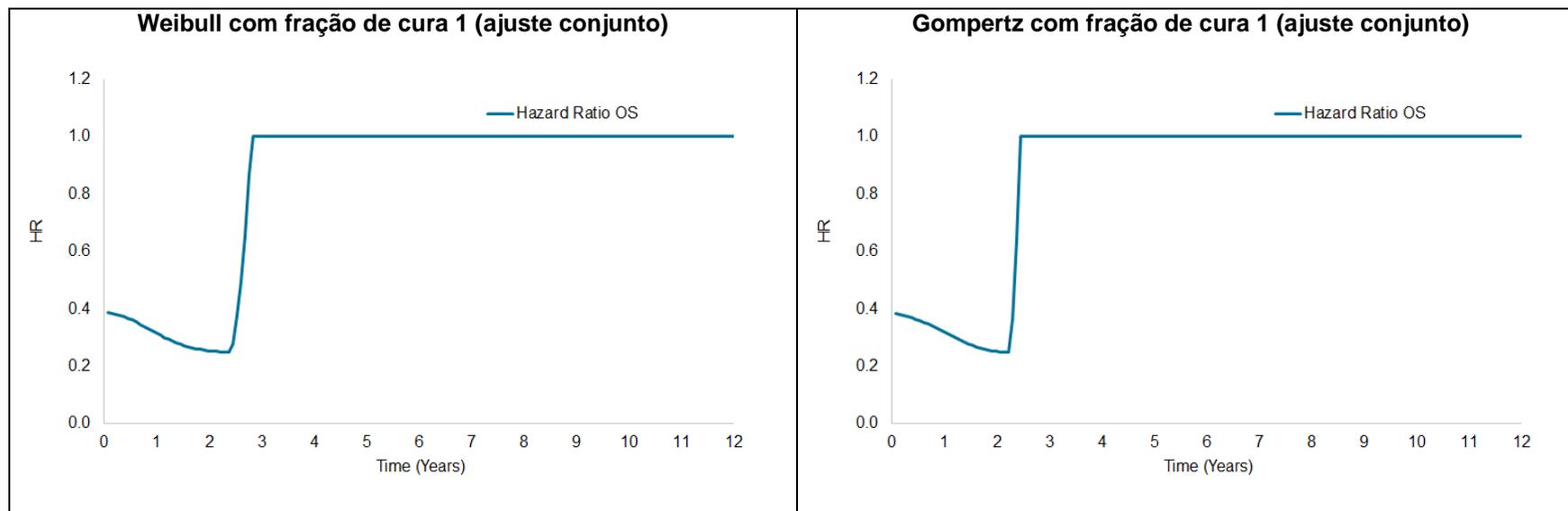
Legenda: OS = SG; Kaplan-Meier blinatumomab = Kaplan-Meier blinatumomabe; Modeled blinatumomabe = Modelagem blinatumomabe; Modeled HC3 = Modelagem HC3; Time (Years) = Tempo (anos)

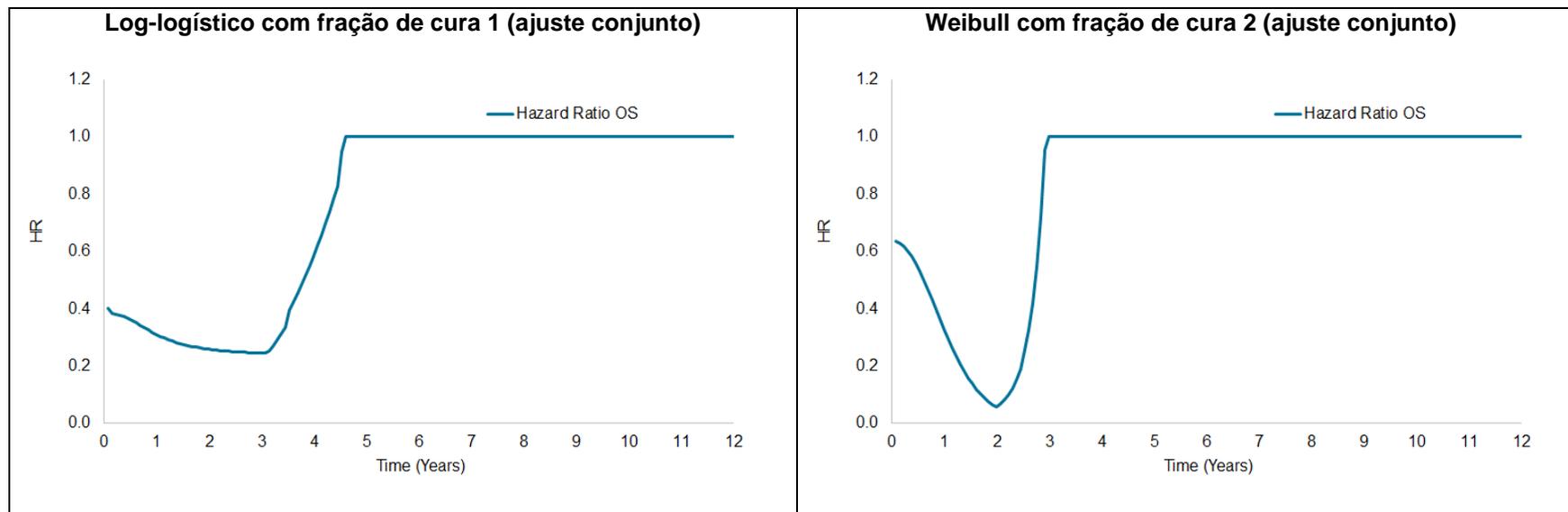
Figura 36. Taxa de eventos de SG conforme os 4 modelos de cura com melhor ajuste, horizonte de 12 anos



Legenda: OS event rate = Taxa de eventos de SG; Blinatumomab = Blinatumomabe; GP Mortality = Mortalidade na população geral; Time (Years) = Tempo (anos)

Figura 37. HR de SG conforme os quatro modelos de cura com melhor ajuste, horizonte de 12 anos





Legenda: Hazard ratio OS = Hazard ratio SG; Time (Years) = Tempo (anos)

Os quatro modelos com melhor ajuste também foram comparados em relação às taxas previstas de SG em longo prazo (a Tabela 56 apresenta as taxas de SG em 5, 10 e 20 anos). As previsões de longo prazo pelos 4 modelos foram consistentes, com pouquíssima variação nas taxas de SG em 5 e 10 anos. Especificamente, a SG variou entre 74%-75% em 10 anos com o blinatumomabe e entre 50%-51% em 5 anos e 47%-48% em 10 anos com HC3.

Tabela 56. Estimativas de SG para os quatro modelos de cura com melhor ajuste

| Distribuição | Blinatumomabe | | | HC3 | | |
|--|---------------|---------|---------|--------|---------|---------|
| | 5 anos | 10 anos | 20 anos | 5 anos | 10 anos | 20 anos |
| Weibull com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 80% | 75% | 57% | 51% | 48% | 36% |
| Gompertz com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 80% | 74% | 57% | 51% | 48% | 36% |
| Log-logístico com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 80% | 75% | 57% | 50% | 47% | 36% |
| Weibull com fração de cura 2 (ajuste conjunto) | 80% | 75% | 57% | 51% | 47% | 36% |

Legenda: HC3, quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3.

Nos modelos com fração de cura 1 ajustados conjuntamente, as estimativas de SG para o blinatumomabe e para HC3 diferem em relação à proporção de pacientes curados. Nos modelos de fração de cura 2 ajustados conjuntamente, as estimativas de SG para o blinatumomabe e para HC3 diferem tanto em relação à proporção de pacientes curados como em relação ao risco de eventos para pacientes não curados.

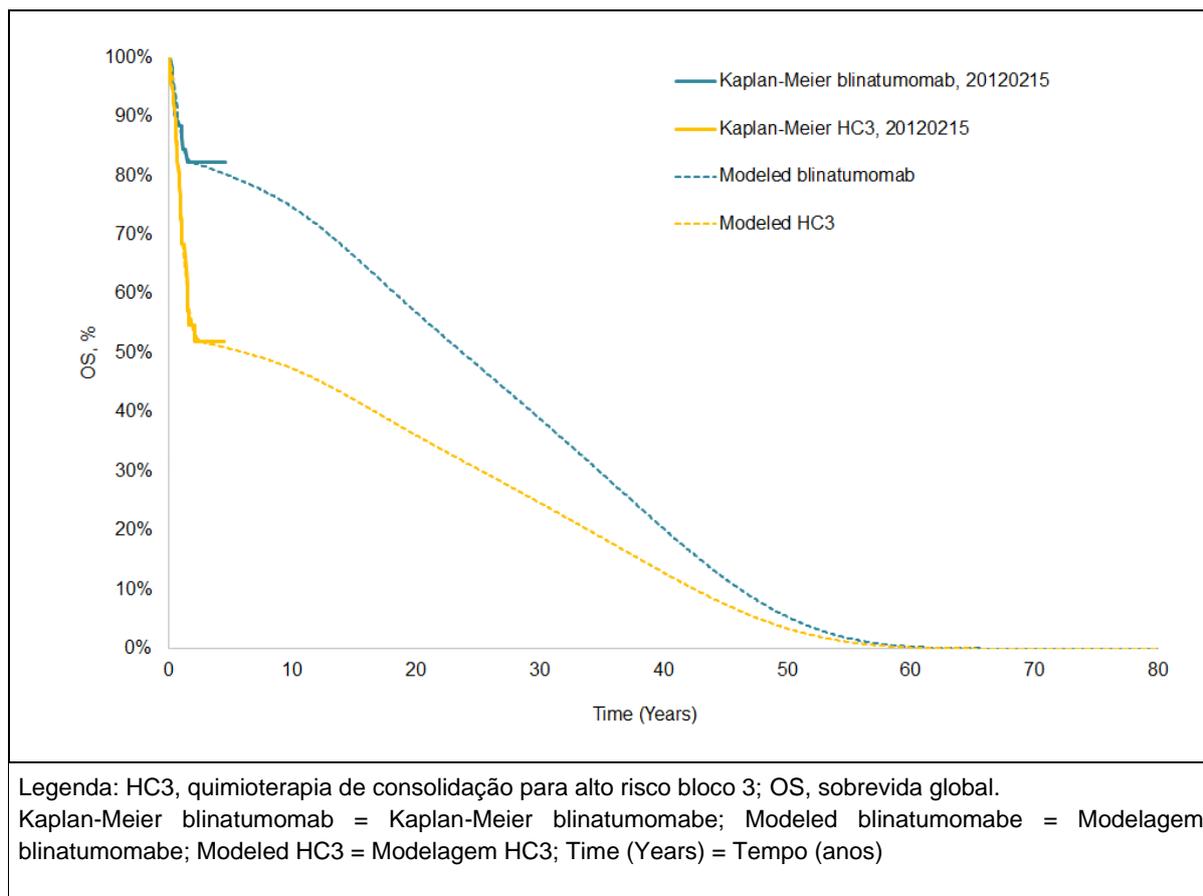
A Tabela 57 apresenta uma visão geral dos critérios usados para a comparação dos quatro modelos de SG com melhor ajuste, de acordo com o BIC. O modelo de Weibull com fração de cura 2 e ajuste conjunto foi selecionado para utilização no caso base por apresentar a combinação de um dos melhores valores de BIC, bom ajuste visual às curvas de Kaplan-Meier e plausibilidade clínica das taxas de riscos de SG e do padrão da razão de HR ao longo do tempo. As projeções de SG em longo prazo obtidas com este modelo, tanto para o blinatumomabe como para HC3, foram consideradas clinicamente plausíveis tendo-se em vista as taxas efetivas de SG observadas no estudo ALL-REZ BFM 87¹¹³ e a HR implícita (i.e., ausência de benefício do tratamento além do horizonte de 5 anos) destes modelos. A Figura 38 apresenta extrapolações da SG do caso base para os dois braços de tratamento.

Tabela 57. Comparação dos 4 modelos de cura com melhor ajuste para estimação de SG

| Distribuição | Ranking (BIC) | Ajuste visual | Perfil de HR | Observação |
|---|---------------|---------------|--------------|--|
| Weibull com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 1 | ✓✓ | ✓✓ | Presume ausência de benefício do tratamento além de 5 anos |
| Gompertz com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 2 | ✓✓ | ✓✓ | |
| Log-logístico com fração de cura 1 (ajuste conjunto) | 3 | ✓✓ | ✓✓ | |
| Weibull com fração de cura 2 (ajuste conjunto) | 5 | ✓✓✓ | ✓✓✓ | |

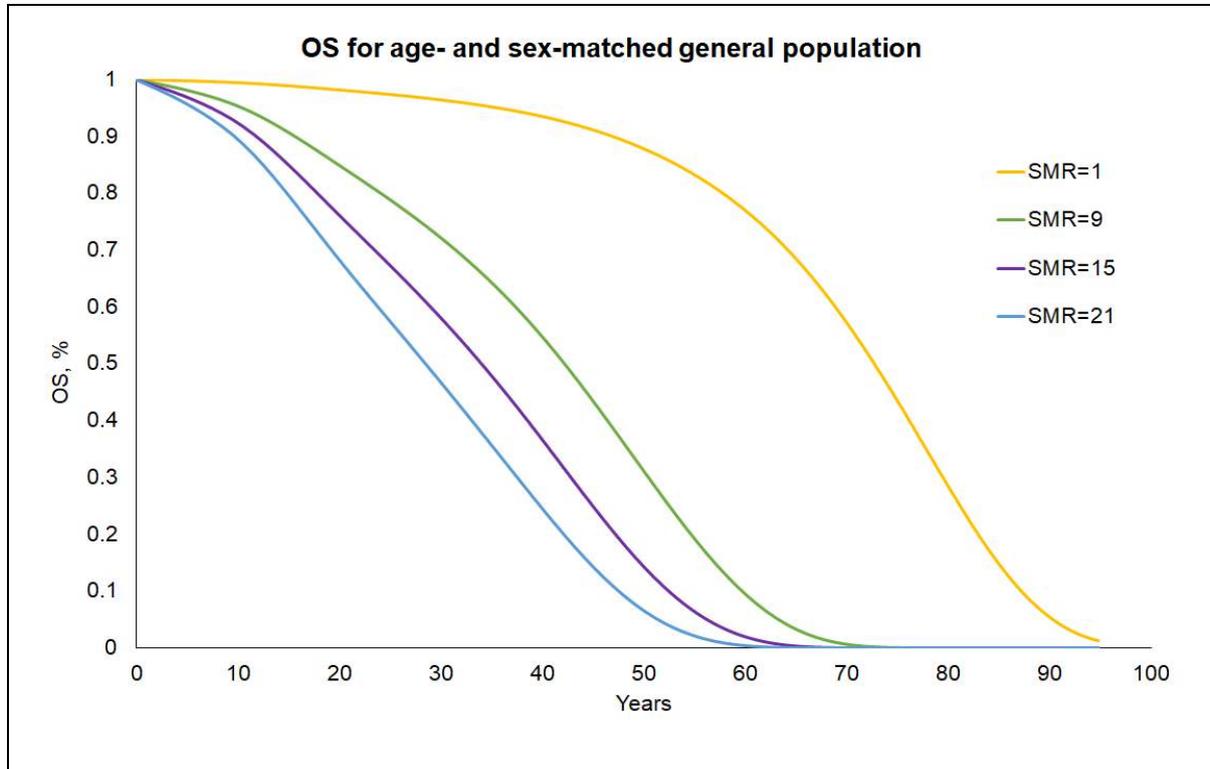
Obs.: a distribuição em negrito foi a selecionada para o caso base.

Figura 38. Curvas de SG para os braços blinatumomabe e HC3 (modelo de Weibull com fração de cura 2, ajuste conjunto)



9.3.3 **Sobrevida global pareada por faixa etária e sexo na população geral brasileira**

Figura 39. Sobrevida global pareada por faixa etária e sexo na população geral brasileira, ajustada com diferentes valores de TMP



Legenda: TMP, taxa de mortalidade padronizada.
 OS = SG; SMR = TMP; Years = Anos

9.4 Informações adicionais sobre os parâmetros incluídos no modelo e seus valores

Tabela 58. Lista de parâmetros do modelo e valores de parâmetro incluídos nas análises do caso base e de sensibilidade

| Parâmetro/Variável de entrada | Caso base | Intervalo na ASD ^a | | ASP | Distribuição | Referência |
|--|-----------|-------------------------------|--------|--------------|----------------------------------|---|
| | Valor | LI | LS | Distribuição | Parâmetros | |
| Características dos pacientes | | | | | | |
| Peso (kg) | 27,49 | 24,69 | 30,29 | Normal | EP = 1,43 | 20120215 |
| ASC (m ²) | 0,94 | 0,86 | 1,02 | Normal | EP = 0,04 | 20120215 |
| Custo unitário de aquisição do medicamento (R\$) | | | | | | |
| Custo unitário do blinatumomabe, frasco ampola de 38,5mcg (EV) | 8.904,20 | – | – | – | – | Preço máximo de venda ao governo (PMVG) CMED + 18% SIGTAP DATASUS/ APAC: 03.04.07.002-5 http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp |
| Custo unitário da quimioterapia HC3, por ciclo | 1.381,76 | – | – | – | – | |
| Custo unitário da administração (R\$) | | | | | | |
| Diária hospitalar | 552 | 357,08 | 788,15 | Gama | $\alpha = 25, \beta = 22,1$ | Custo médio de hospitalização de pacientes com LLA, obtido do SIGTAP/ DATASUS SIGTAP DATASUS/ APAC: 03.01.01.007-2 https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php |
| Consulta ambulatorial | 10 | 6,47 | 14,28 | Gama | $\alpha = 25, \beta = 0,4$ | |
| Número de diárias hospitalares | | | | | | |
| Blinatumomabe | 28 | 17,02 | 38,59 | Normal | EP = 5,6 | 20120215 |
| HC3 | 6 | 3,65 | 8,35 | Normal | EP = 1,2 | Presumido |
| Utilidades | | | | | | |
| Blinatumomabe, LE | 0,76 | 0,71 | 0,82 | Beta | $\alpha = 170,76, \beta = 52,59$ | TOWER |
| Blinatumomabe, PE | 0,67 | 0,57 | 0,77 | Beta | $\alpha = 60,3, \beta = 29,16$ | TOWER |
| HC3, LE | 0,69 | 0,58 | 0,79 | Beta | $\alpha = 60,3, \beta = 29,16$ | TOWER |
| HC3, PE | 0,56 | 0,46 | 0,66 | Beta | $\alpha = 82,83, \beta = 404,41$ | TOWER |

| Transplante de células-tronco hematopoiéticas | | | | | | |
|--|-----------|-----------|------------|-------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| %TCTH, blinatumomabe | 0,89 | 0,35 | 1,00 | Beta | $\alpha = 1,89, \beta = 0,24$ | 20120215 |
| %TCTH, HC3 | 0,85 | 0,39 | 1,00 | Beta | $\alpha = 2,85, \beta = 0,49$ | 20120215 |
| Tempo até o TCTH-alo em meses, blinatumomabe (mediana) | 1,90 | 1,16 | 2,64 | Normal | SE = 0,38 | 20120215 |
| Tempo até o TCTH-alo em meses, HC3 (mediana) | 1,90 | 1,16 | 2,64 | Normal | SE = 0,38 | 20120215 |
| Custo do TCTH inicial | 94.254,25 | 60.996,38 | 134.633,14 | Gama | $\alpha = 25, \beta = 3.770,2$ | SIGTAP DATASUS |
| % expostos ao custo 1-6 meses após TCTH (diferença) | 0,90 | 0,33 | 1,00 | Beta | $\alpha = 1,6, \beta = 0,18$ | Van Agthoven et al. (2002) |
| % expostos ao custo 7-12 meses após TCTH (diferença) | 0,42 | 0,26 | 0,59 | Beta | $\alpha = 14,08, \beta = 19,44$ | Van Agthoven et al. (2002) |
| % expostos ao custo 13-24 meses após TCTH (diferença) | 0,17 | 0,11 | 0,24 | Beta | $\alpha = 20,58, \beta = 100,48$ | Van Agthoven et al. (2002) |
| % expostos ao custo >24 meses após TCTH, ciclosporina (diferença) | 0,11 | 0,07 | 0,16 | Beta | $\alpha = 22,14, \beta = 179,13$ | Líderes de opinião no Reino Unido |
| Custo 1-6 meses pós-TCTH | 1.313,5 | 850 | 1.876,2 | Gama | $\alpha = 25 \beta = 52,2$ | SIGTAP DATASUS |
| Custo 7-12 meses pós-TCTH | 1.313,5 | 850 | 1.876,2 | Gama | $\alpha = 25 \beta = 52,2$ | SIGTAP DATASUS |
| Custo 13-24 meses pós-TCTH | 1.313,5 | 850 | 1.876,2 | Gama | $\alpha = 25 \beta = 52,2$ | SIGTAP DATASUS |
| SLE, curva padrão de Gompertz, ajuste conjunto (análise interina) | | | | | | |
| Forma | -0,338 | -0,557 | -0,118 | Multinormal | Matriz de variância-covariância | 20120215 |
| Escala | 3,012 | 2,579 | 3,444 | Multinormal | Matriz de variância-covariância | 20120215 |
| Efeito do tratamento | 1,482 | 1,558 | 1,406 | Multinormal | Matriz de variância-covariância | 20120215 |
| Curvas de SG, modelo de Weibull fração de cura 2 ajuste conjunto (análise interina) | | | | | | |
| Teta | 0,065 | -0,522 | 0,651 | Multinormal | Matriz de variância-covariância | 20120215 |
| Forma | 0,663 | 0,360 | 0,966 | Multinormal | Matriz de variância-covariância | 20120215 |
| Escala | 2,615 | 2,391 | 2,838 | Multinormal | Matriz de variância-covariância | 20120215 |
| Efeito do tratamento (teta) | 1,456 | 1,313 | 1,599 | Multinormal | Matriz de variância-covariância | 20120215 |
| Efeito do tratamento (escala) | -0,278 | -0,436 | -0,119 | Multinormal | Matriz de variância-covariância | 20120215 |

| Hazard ratios de SLE e SG | | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------------|--|----------|
| HR de SLE: blinatumomabe x HC3 (AI) | 0,333 | 0,186 | 0,594 | Log-normal | EP = 0,318 | 20120215 |
| HR de SLE, dependente do tempo: blinatumomabe x HC3 (AI), período 1 | 0,192 | 0,065 | 0,571 | Multinormal | Matriz de variância- covariância | 20120215 |
| HR de SLE, dependente do tempo: blinatumomabe x HC3 (AI), período 2 | 0,503 | 0,258 | 0,981 | Multinormal | Matriz de variância- covariância | 20120215 |
| HR de SG: blinatumomabe x HC3 (AI) | 0,333 | 0,153 | 0,722 | Log-normal | EP = 0,395 | 20120215 |
| HR de SG, dependente do tempo: blinatumomabe x HC3 (AI), período 1 | 0,631 | 0,169 | 2,350 | Multinormal | Matriz de variância- covariância | 20120215 |
| HR de SG, dependente do tempo: blinatumomabe x HC3 (AI), período 2 | 0,295 | 0,100 | 0,867 | Multinormal | Matriz de variância- covariância | 20120215 |

Obs.: ‘-’ indica que o valor do parâmetro não variou na ASD e/ou na ASP.

Legenda: ASP, análise de sensibilidade probabilística; EP, erro padrão; LI, limite inferior; LS, limite superior; PMVG, preço máximo de venda ao governo; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de eventos.

a Com base nos intervalos de confiança de 95%

AI, recorte de dados para a análise interina (data de corte: 14/09/2020); ASD, análise de sensibilidade determinística;