

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Março/2022

Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco

Brasília/DF
2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante... 24	24
Tabela 2 - Resultados do caso base do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. 40	40
Tabela 3 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca utilizadas pela Secretaria Executiva da Conitec. 58	58

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia..... 13	13
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante. 15	15
Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. 26	26
Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. 39	39
Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento da leucemia linfocítica aguda de linhagem B recidivada ou refratária em pacientes pediátricos..... 52	52

FIGURA

Figura 1 - Classificação de risco para leucemia linfoblástica aguda recidivada em crianças segundo IBMF-SG/IntReALL. Fonte: dossiê do demandante. 12	12
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê 25000.064658/2021-11. 26	26
Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de doença nos grupos que receberam blinatumomabe (laranja) ou quimioterapia (curva azul). No eixo y a probabilidade de sobrevida e no eixo x os meses após a randomização. Fonte: Locatelli <i>et al.</i> , 2021..... 28	28
Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier para a estimativa de sobrevida global nos grupos que receberam blinatumomabe (vermelho) e quimioterapia (azul). O retângulo vermelho destaca o platô na curva de Kaplan-Meier para grupo tratado com blinatumomabe. Fonte: dossiê do demandante. 30	30
Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier para a incidência de recidivas nos grupos que receberam blinatumomabe (laranja) ou quimioterapia (curva azul). No eixo y a incidência cumulativa e no eixo x os meses após a randomização. Fonte: Locatelli <i>et al.</i> , 2021. 32	32
Figura 6 - Avaliação do risco de viés segundo ferramenta Cochrane. 34	34
Figura 7 – Um exemplo de modelo de partição de sobrevida. Curvas de sobrevida global (acima indicada por OS) e de sobrevida livre de evento (indicada por PFS). A área sob a curva de sobrevida global é particionada pela curva de sobrevida livre de evento determinando a proporção de indivíduos nos estados “livre de eventos” (azul claro) e “pós-evento” (azul escuro). Eixo y=número de pacientes (%); eixo x= tempo em anos. Fonte: Mitech Access® webinar. 36	36
Figura 8 - Estimativas dos custos totais para a administração de medicamentos. 38	38
Figura 9 - Custo do transplante de células hematopoiético e do acompanhamento subsequente por período. Fonte: dossiê do demandante. 38	38
Figura 10 - Resultados da análise de probabilidade determinística para os dez parâmetros que mais afetaram a RCEI. ... 41	41
Figura 11 - Pacientes elegíveis e em segundas recidivas para ambos os cenários. Fonte: Dossiê demandante. 42	42
Figura 12 - Impacto orçamentário para cada cenário e incremental no período de cinco anos. Fonte: Dossiê do demandante. 43	43
Figura 13 - Estratégia de busca apresentada pelo demandante para a base MEDLINE via Pubmed. 55	55
Figura 14 - Estratégia de busca apresentada pelo demandante para a EMBASE®. 56	56
Figura 15 - Estratégia de busca apresentada pelo demandante para a base CENTRAL. 57	57

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	10
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
5.1	Preço proposto para incorporação.....	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	24
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	24
6.2	Evidência Clínica.....	27
6.2.1	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	27
	Desfecho 1 – Sobrevida livre de doença.....	27
	Desfecho 2 – Sobrevida global	29
	Desfecho 3 – Doença residual mínima	30
	Desfecho 4 – Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.....	31
	Desfecho 5 – Recidiva após o tratamento	31
6.2.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	32
	Desfecho 1 – Eventos adversos	32
6.3	Certeza geral das evidências.....	34
6.4	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	34
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
7.1	Avaliação econômica.....	36
7.2	Impacto orçamentário.....	42
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	44
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	54
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
13.	REFERÊNCIAS	55
14.	ANEXOS.....	55
	ANEXO 1 – BASES DE DADOS CONSULTADAS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	55
	ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO PARECER	57

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 13/09/2021 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH-sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário relacionados ao tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco com blinatumomabe, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Blinatumomabe (Blincyto®)

Indicação: Tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco.

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

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica é uma neoplasia maligna agressiva e heterogênea caracterizada pela proliferação clonal e acúmulo de linfoblastos na medula óssea e sangue periférico. Entre os pacientes pediátricos, mais de 95% atingem remissão completa após o primeiro tratamento e 75% a 85% permanecem livre de doença por cinco anos após o diagnóstico. Porcentagens de 15% a 20% sofrem recidiva que são classificadas em risco padrão (RP) ou alto risco (AR). Em crianças com primeira recidiva medular de alto risco a sobrevida global é de 20%. A recidiva após o tratamento inicial é a segunda maior causa de mortalidade relacionada ao câncer em crianças. Crianças que apresentam recidiva de alto risco ao tratamento inicial são candidatas ao transplante de células hematopoiéticas após atingirem uma segunda remissão completa, entretanto, as chances de remissão diminuem significativamente entre a primeira, segunda e terceiras recidivas. Nessa população, a presença de doença residual mínima após tratamento quimioterápico está relacionada a um pior prognóstico, com expectativa de sobrevidas global e livre de doença reduzidas. Para esses pacientes em primeira recidiva de alto risco, além da quimioterapia, há diferentes opções de tratamento antes do transplante de células hematopoiéticas com imunoterápicos, como é o caso do blinatumomabe.

Pergunta: “Qual a efetividade e segurança do blinatumomabe, em comparação com quimioterapia convencional, em pacientes pediátricos com LLA em 1ª recidiva, de alto risco?”

Evidências clínicas: Em uma população mista de crianças e adolescentes diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda B derivada em primeira recidiva medular de alto risco, em estado leucêmico M1 e doença residual mínima após terapia de indução e dois blocos de terapia de consolidação, tratamento com blinatumomabe na dose de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ por via endovenosa durante 28 dias, no terceiro bloco de consolidação, em relação à quimioterapia segundo protocolo IntReALL HR 2010, diminuiu em 67%, em média, o risco de recidiva, falha ao tratamento ou morte, aumentando a sobrevida livre de doença em tempo de acompanhamento com mediana de 19,5 meses (HR 0,33 (IC 95% 0,18-0,61); $P<0,001$). Após 30 meses de acompanhamento, tratamento com blinatumomabe foi associado a um risco de morte em média 67% menor que tratamento com quimioterapia (HR 0,33 (IC 95% 0,15-0,72)). Nessa mesma população, o grupo tratado com blinatumomabe apresentou maior taxa de negativação de doença residual mínima, em média 35% a mais, em relação ao tratado com quimioterapia (diferença absoluta 35,6% (IC 95% 15,6%-52,5%); $P<0,001$), e menor risco de recidiva em até 24 meses (HR 0,24 (IC 95% 0,13-0,46)). O uso do medicamento está associado à incidência de síndrome de liberação de citocinas; toxicidade neurológica e reativação de infecção pelo vírus JC ou John Cunningham. A avaliação do risco de eventos adversos deve considerar a gravidade e alto risco da doença nessa população de indivíduos.

Avaliação econômica: Realizou-se estudo econômico completo de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) com modelagem matemática. Utilizou-se um modelo de partição de sobrevida com fração de cura

para estimar a custo-efetividade de blinatumomabe em relação à quimioterapia de consolidação para crianças do grupo de alto risco (terceiro bloco – HC3) segundo protocolo do IntReALL HR 2010 para tratamento de crianças diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda B derivada, cromossoma Philadelphia negativo, em primeira recidiva medular de alto risco. Os desfechos de efetividade utilizados foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Na simulação com horizonte de 80 anos, o uso do medicamento, em relação à quimioterapia, foi associado a ganhos em anos de vida e em anos de vida ajustados pela qualidade, com gastos incrementais de R\$64.133 por ano de vida ganho e R\$68.469 por ano de vida ajustado pela qualidade.

Análise de impacto orçamentário: Foi apresentada análise de impacto orçamentário incremental na perspectiva do Sistema Único de Saúde e com horizonte temporal de cinco anos. O desembolso para a incorporação do blinatumomabe foi estimado, com importantes limitações, em cerca de 4 milhões por ano, com incrementos de cerca de 2 milhões a cada ano, para um total de 37 milhões em cinco anos.

Experiências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – Não foi encontrada análise desse medicamento para população pediátrica no site da Agência; *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Blinatumomabe foi aprovado para crianças com leucemia linfoblástica aguda B derivada (positiva para CD19), cromossomo Philadelphia negativo, em segunda ou terceira recidiva ou após falha do transplante de células hematopoiéticas; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* - Blinatumomabe foi aprovado para crianças com leucemia linfoblástica aguda B derivada (positiva para CD19), cromossomo Philadelphia negativo, em primeira ou segunda remissão clínica com doença residual mínima positiva; *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* - Blinatumomabe foi aprovado para crianças com leucemia linfoblástica aguda B derivada (positiva para CD19), cromossomo Philadelphia negativo, em remissão clínica com doença residual mínima positiva.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™. Foram detectadas quatro tecnologias para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda, crisantaspase recombinante para o tratamento de pacientes com histórico de hipersensibilidade a produtos de asparaginase derivados de *E. coli*; inotuzumabe ozogamicina, registrado no Brasil em 2019, mas com indicação para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B precursoras, recidivada ou refratária, positiva para cromossomo Filadélfia (Ph+) somente após falha do tratamento com pelo menos um inibidor de tirosina quinase; ponatinibe, registrado na Anvisa em 2019, para o tratamento da LLA Ph+ em pacientes resistentes ou intolerantes ao dasatinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I e tisagenlecleucel composto por células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico anti-CD19 derivado de murino (CAR). Essa terapia foi aprovada recentemente pela Anvisa, com a condição da empresa detentora do registro realizar de um estudo observacional pós registro), para monitorar a segurança e a eficácia em longo prazo.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 57/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 18/10/2021 a 02/11/2021 e 38 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e

suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. A participante apresentou um relato escrito por paciente, abordando questões relacionadas aos sintomas e tratamento da LLA B de alto risco, ressaltando a importância do tempo para o acesso ao tratamento para que possa existir a remissão da doença.

Considerações finais: Em crianças com leucemia linfoblástica aguda as chances de remissão diminuem significativamente entre a primeira, segunda e terceira recidivas. Nessa população, a presença de doença residual mínima após tratamento quimioterápico está relacionada a um pior prognóstico, com expectativa de sobrevida global e livre de doença reduzidas. Em população pediátrica em recidiva de alto risco e doença residual mínima, tratamento com blinatumomabe, comparado ao terceiro bloco de quimioterapia de consolidação, resultou em maiores sobrevidas global e livre de doença. Um maior número de pacientes tratados com blinatumomabe apresentou taxa de negatificação da doença residual mínima ao final do tratamento e recebeu transplante de células hematopoiéticas, indicado para a população em primeira recidiva medular de alto risco.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de blinatumomabe para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco no SUS. Os membros da Conitec consideraram que o tratamento está associado a um maior benefício em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e menos eventos adversos que a quimioterapia.

4. INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica é uma neoplasia maligna agressiva e heterogênea caracterizada pela proliferação clonal e acúmulo de células que exibem marcadores celulares associados aos estágios precoces de maturação linfóide na medula óssea e sangue periférico. Os linfoblastos se acumulam na medula óssea (MO) e prejudicam o desenvolvimento de células sanguíneas normais, que são substituídas por blastos não diferenciados e disfuncionais. Ao longo do tempo há um decréscimo na produção normal de componentes sanguíneos pela medula óssea que resulta em diminuição na contagem de eritrócitos, linfócitos e plaquetas. Além da medula óssea outras regiões podem ser afetadas pela doença como o sistema nervoso central e os testículos⁽¹⁾⁽²⁾.

É o câncer mais frequente em crianças com incidência de cerca de 4 por 100.000 por ano. A incidência é maior na faixa etária de 2 a 4 anos de idade, mais de 80 por milhão por ano, com decréscimo para 20 por milhão por ano na faixa etária de 8 a 10 anos⁽¹⁾. No Brasil as incidências por faixa etária eram, em 2010, de 46,4 a 57,5 e 28,4 a 30,4 por milhão em crianças de 1 a 4 anos e de 5 a 9 anos, respectivamente⁽³⁾.

Os achados clínicos mais comuns são não específicos. Em metanálise com >3.000 crianças incluídas em 33 estudos os achados mais comuns em mais da metade delas foram os seguintes: fígado ou baço palpáveis; palidez ou perda de cor da pele ou das membranas mucosas; febre e hematomas. Cerca de 6% não apresentaram sintomas ao diagnóstico. As apresentações clínicas mais comuns ao diagnóstico são hepatomegalia, linfadenopatia, anormalidades hematológicas e dor musculoesquelética⁽²⁾.

O diagnóstico requer a realização de exames citomorfológicos/citoquímicos por microscopia óptica em aspirados de medula óssea, do sangue periférico e do líquido e exame de imunofenotipagem. O diagnóstico por imunofenotipagem requer a confirmação da presença da linhagem linfóide e exclusão da linhagem mieloide por citometria de fluxo ou imunohistoquímica. A origem da linhagem linfóide deve ser diferenciada entre as linhagens B (B derivada, marcadores CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5), T (T derivada, CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) ou outras (CD56; células natural killer – NK). A pesquisa de antígenos específicos permite também a identificação do nível de maturação em que se encontra o processo leucêmico em células imaturas, intermediárias ou maduras⁽²⁾⁽⁴⁾. A forma mais comum é a LLA B derivada de células imaturas (precursora B)⁽⁵⁾.

O diagnóstico de LLA deverá ser rejeitado quando, salvo em casos excepcionais, houver menos de 20% de blastos na medula óssea, até que haja evidência definitiva que confirme o diagnóstico⁽⁵⁾.

A caracterização citogenética e molecular não é necessária para o diagnóstico, mas tem importância prognóstica (estratificação de risco) e para a definição de tratamento. As características citogenéticas são identificadas por técnicas de bandeamento cromossômico (cariótipo) e hibridização fluorescente *in situ* (FISH), enquanto várias técnicas moleculares são utilizadas para a identificação de mutações e expressão gênica⁽⁶⁾.

A identificação de anormalidades genéticas é importante porque, principalmente na ALL B derivada, essas características estão associadas com achados clínicos, de imunofenotipagem ou prognóstico único. Nesse caso, a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) deve ser utilizada⁽⁵⁾.

De acordo com a classificação da OMS a LLA B derivada se subclassifica em: Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL-1; - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(v;11q23); rearranjo MLL; - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(12;21) (p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX 1); - Leucemia linfoblástica B/linfoma com hiperdiploidia; - Leucemia linfoblástica B/linfoma com hipodiploidia; - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(5;14) (q31;q32); IL3-IGH; - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1; - Leucemia linfoblástica B/linfoma, sem outras especificações^(5,6).

A leucemia linfoblástica B/linfoma com t(9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL-1 (cromossomo Philadelphia positivo) e a leucemia linfoblástica B/linfoma com t(v;11q23); rearranjo MLL estão associadas a pior prognóstico^(5,6).

Na LLA B derivada, além das anormalidades genéticas, outros fatores prognósticos, como idade, número total de leucócitos no sangue periférico e resposta à quimioterapia, são utilizados para estimar o risco da doença, o que possibilita a classificação em estágios de risco, de baixo a muito alto. O baixo risco está associado a idade < 10 anos, contagem de células brancas < 50.000/ μ L e presença de alterações citogenéticas favoráveis como trissomia dos cromossomos 4 e 10 ou presença de ETV6-RUNX 1 ou hiperploídia e resposta rápida ao tratamento. No outro extremo está classificada em alto risco a ALL B derivada em que se identifica falha ao tratamento inicial, presença de rearranjo MLL, hipodiploidia extrema (menos de 44 cromossomos), cromossomo Philadelphia positivo (com rearranjo BCR-ABL-1); amplificação intracromossômica do cromossomo 21; idade superior a 13 anos. Nesse último caso a conduta terapêutica pode incluir tratamento medicamentoso agressivo seguido por transplante de células hematopoiéticas⁽⁷⁾.

A resposta e o tempo de resposta ao tratamento são fatores prognósticos importantes. A remissão completa, desejável após o tratamento, é definida como a presença de <5% de blastos na medula óssea e sinal de recuperação hematopoiética. Há casos em que a remissão clínica ocorre, mas uma pequena quantidade de blastos disfuncionais permanece na medula óssea. A presença dessa doença residual mínima (DRM) pode ser detectada por citometria de fluxo e reação em cadeia da polimerase (PCR) em vários momentos durante o tratamento. A sobrevida livre de recidivas em longo prazo está diretamente relacionada à presença e quantificação da DRM em estágios mais precoces ou tardios do tratamento. A detecção de >0,01% de blastos residuais durante o tratamento está relacionada, como fator preditivo isolado, à maior risco de recidiva precoce e menores sobrevida livre de doença e sobrevida global. A quantificação da DRM é utilizada para a estratificação dos tratamentos pós-remissão utilizados em crianças⁽⁷⁾.

Entre os pacientes pediátricos, mais de 95% atingem remissão completa com o primeiro tratamento e 75% a 85% permanecem livre de doença por cinco anos após o diagnóstico. Porcentagens de 15% a 20% sofrem recidiva. O prognóstico para pacientes que sofreram recidiva depende do tempo entre o diagnóstico e a recidiva, do local da recidiva e de características citogenéticas e imunofenotípicas⁽⁴⁾. De acordo com essas características as recidivas são classificadas em risco padrão (RP) ou alto risco (AR). A classificação segundo o grupo estudo Berlin-Frankfurt-Münster - IBFM SG e o *International study for the treatment of childhood relapsed ALL* – IntReALL é apresentada na **Figura 1**.

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}

Figura 1 - Classificação de risco para leucemia linfoblástica aguda recidivada em crianças segundo IBMF-SG/IntReALL. Fonte: dossiê do demandante.

Em crianças com primeira recidiva medular muito precoce e tardia as sobrevidas globais são de 20% e 40 a 50%, respectivamente. A recidiva após o tratamento inicial é a segunda maior causa de mortalidade relacionada ao câncer em crianças. Para pacientes com primeira recidiva de alto risco as taxas de sobrevida são menores que as observadas para pacientes com risco padrão. Crianças que apresentam recidiva ao tratamento inicial são candidatas ao transplante de células hematopoiéticas após atingirem uma segunda remissão completa^(1,2).

Pacientes em primeira recidiva requerem quimioterapia agressiva com uma fase inicial de indução, seguida por três blocos de quimioterapia de consolidação. Pacientes em recidiva de alto risco não respondem bem ao tratamento com quimioterápicos. Cerca de 20% das crianças em primeira recidiva morrem devido a resistência ao tratamento ou devido aos efeitos adversos agudos ou em longo prazo da quimioterapia^(1,2).

Para esses pacientes em primeira recidiva, além da quimioterapia, há diferentes opções de tratamento com imunoterápicos. Atualmente as opções são as seguintes: blinatumomabe, inotuzumabe ozogamicina, terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR) e tisagenlecleucel⁽²⁾.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário relacionados ao tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco com blinatumomabe.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O blinatumomabe é uma molécula bispecífica ativadora de células T (BiTE®) que se liga especificamente ao CD19 expresso na superfície das células de origem da linhagem B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Ele ativa as células T endógenas conectando o CD3 no complexo do receptor de células T (TCR) com o CD19 nas células B benignas e malignas. A atividade antitumoral da imunoterapia com blinatumomabe não é dependente das células T contendo um TCR específico ou de antígenos peptídicos apresentados pelas células cancerosas, mas é de natureza policlonal e independente das moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) das células-alvo. O blinatumomabe medeia a formação de uma sinapse citolítica entre a célula T e a célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas para matar tanto as células-alvo em proliferação quanto as que estão em repouso. O blinatumomabe é associado com regulação positiva transitória das moléculas de adesão celular, produção de proteínas citolíticas, liberação de citocinas inflamatórias, e proliferação de células T, e resulta na eliminação de células CD19+⁽⁸⁾.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Blinatumomabe
Nome comercial	Blincyto®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 38,5 mcg. Cada embalagem contém 1 frasco-ampola e 1 frasco-ampola de 10 mL de solução estabilizante IV.
Detentor do registro	Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA®
Fabricante	Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA®
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária.
Indicação proposta	Tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco.
Posologia e Forma de Administração	O uso de blinatumomabe é restrito ao hospital. Blinatumomabe é administrado como uma infusão intravenosa contínua liberada em uma taxa de fluxo constante usando uma bomba de infusão. Pacientes com peso igual ou superior a 45 kg recebem uma dose fixa e para pacientes com menos de 45 kg, a dose é calculada utilizando a área de superfície corporal (ASC). Um ciclo único de tratamento tem 28 dias (4 semanas) de infusão contínua seguido por um intervalo de 14 dias (2 semanas) livres de tratamento. Os pacientes podem receber 2 ciclos de tratamento de indução seguidos por 3 ciclos adicionais de tratamento de consolidação. Terapia de manutenção de até 4 ciclos adicionais pode ser utilizada seguindo o tratamento de consolidação. Recomenda-se hospitalização no mínimo nos primeiros 9 dias do primeiro ciclo e nos primeiros 2 dias do segundo ciclo. Para todos os inícios e reinícios de ciclos subsequentes (por exemplo, se o tratamento for interrompido por 4 horas ou mais), recomenda-se supervisão por um profissional de saúde ou hospitalização. As bolsas de infusão de blinatumomabe devem ser preparadas para infundir por 24 horas, 48 horas, 72 horas, ou 96 horas.

Patente

A patente da molécula de blinatumomabe, antes da decisão do STF sobre o parágrafo único do artigo 40 da LPI, seria válida até 15/03/2026. Após a decisão (20 anos do pedido), a patente venceu de forma retroativa a 21/04/2019.

Fonte: Bula do medicamento e processo MS nº 25000.134993/2021-86.

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

Cuidados e Precauções: Eventos neurológicos: Eventos neurológicos foram observados em pacientes recebendo blinatumomabe. Entre os pacientes que apresentaram um evento neurológico, o tempo mediano até o primeiro evento esteve dentro das primeiras duas semanas de tratamento e a maioria dos eventos se resolveu. Em raros casos, um evento neurológico levou à descontinuação do tratamento. Eventos neurológicos de Grau 3 ou superior (grave ou que ameace a vida) após o início da administração incluíram encefalopatia, convulsões, distúrbios da fala, perturbações da consciência, confusão e desorientação, e distúrbios de coordenação e de equilíbrio. Alguns eventos foram relatados com um desfecho fatal. Há experiência limitada em pacientes com LLA ativa no sistema nervoso central (SNC) ou uma história de eventos neurológicos. Os pacientes com uma história ou presença de patologia do SNC clinicamente relevante foram excluídos dos estudos clínicos. **Infecções:** Pacientes com LLA são imunocomprometidos e consequentemente têm maior risco de infecções graves. Em pacientes recebendo blinatumomabe, foram observadas infecções graves, incluindo sepse, pneumonia, bacteremia, infecções oportunistas, e infecções no local do cateter, algumas das quais que ameaçam a vida ou fatais. Há experiência limitada em pacientes com uma infecção ativa não controlada. **Síndrome de liberação de citocinas:** A síndrome de liberação de citocinas (SLC), que pode ameaçar a vida ou ser fatal, foi relatada em pacientes recebendo blinatumomabe. Eventos adversos sérios que podem ser associados com a SLC incluíram pirexia, astenia, cefaleia, hipotensão, aumento da bilirrubina total, e náusea; esses eventos raramente levaram à descontinuação do tratamento. Em alguns casos, foram relatadas coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome de permeabilidade capilar (SPC), e histiocitose hemofagocítica/síndrome da ativação do macrófago (LHH/SAM) no cenário da SLC. **Síndrome de lise tumoral:** A síndrome de lise tumoral (SLT), que pode ameaçar a vida ou ser fatal, foi observada em pacientes recebendo blinatumomabe. **Neutropenia e neutropenia febril:** Neutropenia e neutropenia febril, incluindo casos que ameaçam a vida, foram observadas em pacientes recebendo blinatumomabe. **Pancreatite:** Pancreatite, de risco à vida ou fatal, foi relatada em pacientes recebendo blinatumomabe em estudos clínicos e na configuração pós-comercialização. A terapia com altas doses de esteroides pode ter contribuído, em alguns casos, para a pancreatite. **Leucoencefalopatia:** Foram observadas alterações nas imagens da ressonância magnética (RM) de crânio mostrando leucoencefalopatia em pacientes recebendo blinatumomabe, especialmente em pacientes com tratamento anterior com irradiação craniana e quimioterapia antileucêmicas (incluindo metotrexato em dose sistêmica elevada ou citarabina intratecal). A significância clínica dessas alterações de imagem é desconhecida.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Fábrica (PF) 18% ²	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ³	Preço praticado em compras públicas em 17/02/2022
Frasco-ampola de vidro transparente com 38,5 mcg de pó liofilizado + 1 frasco-ampola de solução estabilizante (10 mL). São 28 mcg de conteúdo utilizável.	R\$ 8.904,20	R\$ 11.899,37	R\$ 9.337,44	R\$ 9.551,31 para SIASG e R\$ 8.904,34 para compras estaduais.

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica (PF) 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista atualizada em 04/02/2022. Medicamento não sujeito a CAP; sem isenção de ICMS e sem direito a crédito presumido (lista negativa PIS/COFINS);

³ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH-sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário relacionados ao tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco com blinatumomabe, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

População	Pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA), em 1ª recaída, de alto risco
Intervenção (tecnologia)	Blinatumomabe
Comparador	Quimioterapia padrão
Desfechos (Outcomes)	SG, SLE, taxa de resposta completa (complete response rate - CRR), duração da remissão, qualidade de vida, EAs
Tipo de estudo	-

Pergunta: “Qual a efetividade e segurança do blinatumomabe, em comparação com quimioterapia convencional, em pacientes pediátricos com LLA em 1ª recidiva, de alto risco?”

O demandante apresentou as evidências científicas em forma de revisão sistemática. A pergunta de pesquisa elaborada e os critérios de elegibilidade para seleção de estudos incluíram os componentes da estratégia PICOS apresentada. Foram realizadas buscas em quatro bases de dados da literatura médica em 09/03/2021, sem restrição de ano de publicação ou idioma. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (*Elsevier®*), CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) e ClicalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*). Foram apresentadas as estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada (**ANEXO 1**).

O demandante apresentou os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção e inclusão de estudos na revisão sistemática. Os critérios de inclusão apresentados foram os seguintes: ECR fase III, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso, avaliando a eficácia e segurança de blinatumomabe em comparação a quimioterapia, em crianças ou adolescentes com LLA de linhagem B em primeira recidiva de alto risco.

Relata-se, de forma detalhada, o processo de seleção de artigos de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos sem mencionar, entretanto, se foi realizada em pares. O processo de seleção foi apresentado também na forma de fluxograma (**Figura 2**). O demandante não relata como foi conduzida a extração de dados dos estudos.

A avaliação do risco de viés dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*), versão 2.0⁽⁹⁾. A avaliação da qualidade da evidência foi realizada através da metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁽¹⁰⁾.

Após processo de seleção apresentado na **Figura 2** o demandante incluiu na revisão sistemática dois estudos clínicos randomizados de fase 3^(4,11).

A Secretaria Executiva da Conitec conduziu uma busca estruturada complementar na literatura utilizando os mesmos critérios empregados pelo demandante, quais sejam, questão de pesquisa, componentes da estratégia PICOS e critérios de inclusão de estudos, sem limites para período de publicação. Foram selecionados somente estudos publicados em inglês, espanhol ou português. As buscas foram realizadas em 19/11/2021 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde), ClicalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*) e WHO - International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). As estratégias de busca para cada base consultada foram elaboradas pela combinação de descritores provenientes de tesouros específicos para cada base e de termos livres, extraídos da literatura médica sobre o tema (**ANEXO 1**).

O processo de seleção dos estudos recuperados desenvolveu-se de acordo com as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; primeira seleção dos estudos remanescentes, de acordo com critérios de inclusão, por leitura de título e resumo e segunda seleção por leitura completa. A exclusão de estudos na última etapa foi justificada.

Os estudos elegíveis após a segunda seleção foram apresentados segundo as suas características em quadro (**ANEXO 2**) contendo a identificação do estudo; identificação das principais características de base da população incluída; identificação detalhada das tecnologias avaliadas no estudo; aspectos metodológicos e apresentação dos desfechos avaliados e da magnitude dos efeitos das intervenções. A avaliação do risco de viés dos estudos clínicos foi realizada por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane⁽⁹⁾.

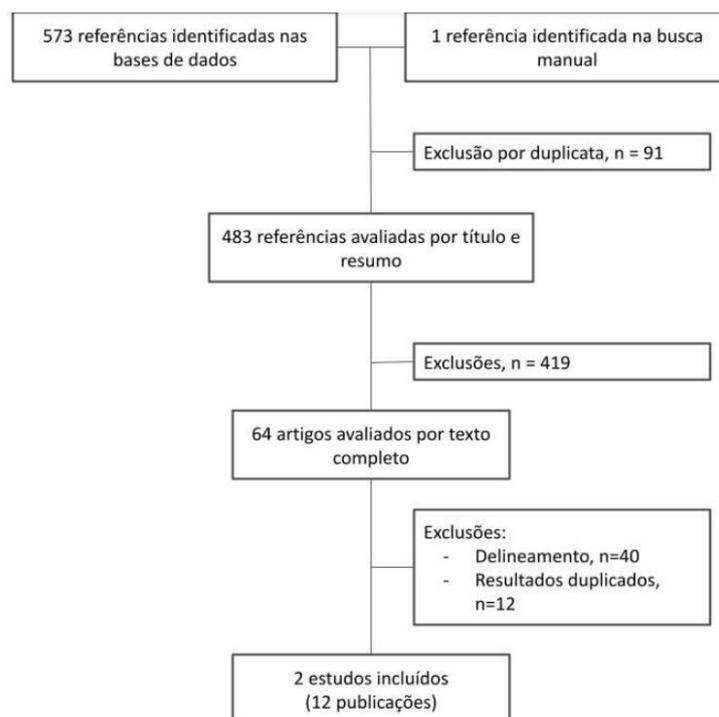


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê 25000.064658/2021-11.

Para a nova busca realizada pela Secretaria Executiva da Conitec foram recuperados 702 documentos dos quais 131 eram duplicatas. Foram selecionados para triagem pela leitura do título e resumo 571 documentos, dos quais 566 foram eliminados, restando 5 para etapa final de leitura completa. Desses 5, três foram excluídos porque não atendiam ao delineamento pré-estipulado nos critérios de inclusão (ECR fase 3). Dessa forma dois estudos foram incluídos para análise no parecer^(1,11).

Os resultados da busca realizada pela Secretaria Executiva da Conitec foram consistentes com os resultados apresentados pelo demandante (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Brown <i>et al.</i> , 2021 (NCT02101853) ⁽¹¹⁾	X	
Locatelli <i>et al.</i> , 2021 (NCT02393859) ⁽¹⁾	X	

6.2 Evidência Clínica

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Em uma população mista de crianças e adolescentes diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda B derivada em primeira recidiva medular de alto risco, em estado leucêmico M1 e doença residual mínima após terapia de indução e dois blocos de terapia de consolidação, tratamento com blinatumomabe na dose de 15 µg/m²/dia por via endovenosa durante 28 dias, no terceiro bloco de consolidação, em relação à quimioterapia segundo protocolo IntReALL HR 2010, diminui em 67%, em média, o risco de recidiva, falha ao tratamento ou morte, aumentando a sobrevida livre de doença em tempo de acompanhamento com mediana de 19,5 meses. Após 30 meses de acompanhamento, tratamento com blinatumomabe foi associado a um risco de morte em média 67% menor que tratamento com quimioterapia. Nessa mesma população, o grupo tratado com blinatumomabe apresentou maior taxa de negatificação de doença residual mínima, em média 35% a mais, em relação ao tratado com quimioterapia, e menor risco de recidiva em até 24 meses.

Desfecho 1 – Sobrevida livre de doença

A sobrevida livre de doença foi definida como o tempo entre a randomização até a falha ao tratamento, recidiva, diagnóstico de uma segunda malignidade ou morte por qualquer causa. Nos dois estudos incluídos nessa análise este desfecho foi escolhido como o desfecho primário. Ambos os estudos são apresentados a seguir de forma narrativa uma vez que apresentam diferenças em aspectos fundamentais que impedem a realização de uma metanálise.

No estudo publicado por Locatelli e colaboradores (2021)⁽¹⁾ a recidiva foi definida pela presença de um dos seguintes achados: 1. recidiva isolada medular: medula M3 na ausência de envolvimento extramedular; 2. recidiva combinada medular e extramedular: medula M2 ou M3 na presença de pelo menos uma manifestação extramedular; 3. recidiva no SNC; 3. recidiva testicular; 4. recidiva em outras regiões. A falha ao tratamento foi definida como: medula M2 após remissão completa ou falha em atingir remissão completa após tratamento.

Nesse estudo participaram, em sua maioria, crianças (1 a 9 anos – 71%), caucasianas, de ambos os sexos diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda B derivada em primeira recidiva de alto risco, sem a presença de cromossoma Ph⁺. Cerca de 20% apresentaram histórico de recidiva extramedular, principalmente no sistema nervoso central. Cerca de 50% apresentaram doença residual mínima ($\geq 10^{-4}$ blastos) antes da randomização. Cerca de 60% apresentaram recidiva em um período entre 18 e 30 meses após o primeiro diagnóstico. Todos apresentaram estado leucêmico M1 após quimioterapia de indução e dois blocos de quimioterapia de consolidação segundo protocolo IntReALL HR 2010 (**ver ANEXO 2**).

Todos os participantes eram elegíveis para receber transplante de células hematopoiéticas, se atingissem, ao final do tratamento, uma segunda remissão completa.

Um total de 108 crianças foram randomizadas para receber, no terceiro bloco de consolidação, blinatumomabe na dose de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ por via endovenosa durante 28 dias ou quimioterapia (dexametasona; vincristina; metotrexato; asparaginase peguilada; daunorrubicina; ifosfamida, por via endovenosa e metotrexato, citarabina e prednisolona por via intratecal) (ver **ANEXO 2** para detalhes). Os participantes foram acompanhados por até 30 dias após o final do tratamento se não pudessem prosseguir para o transplante ou por até 90 dias após o transplante. As características demográficas e fatores prognósticos estavam distribuídos de forma homogênea entre os dois grupos.

Em período de seguimento com mediana de 22,4 meses, a sobrevida livre de doença foi prolongada no grupo tratado com blinatumomabe (mediana em meses NE (IC 95% 12,0, NE)) em relação ao tratado com quimioterapia (mediana em meses 7,4 (IC 95% 4,5-12,7)) (**HR 0,33 (IC 95% 0,18-0,61); P<0,001**). A diminuição relativa do risco de evento foi de 67% em média. No grupo que recebeu blinatumomabe 66,2% não apresentaram eventos (IC 95% 50,1%-78,2%) e no grupo que recebeu quimioterapia 27,1% não apresentaram eventos (IC 95% 13,2%-43,0%) durante esse período (**Figura 3**).

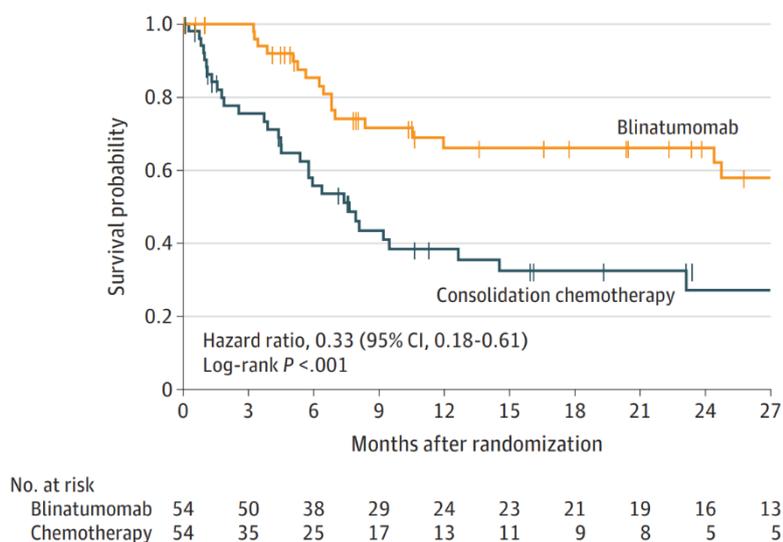


Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de doença nos grupos que receberam blinatumomabe (laranja) ou quimioterapia (curva azul). No eixo y a probabilidade de sobrevida e no eixo x os meses após a randomização. Fonte: Locatelli *et al.*, 2021.

O efeito de blinatumomabe mantém-se estatisticamente significativo quando se avaliam subgrupos estratificados de acordo com a quantificação da doença residual mínima ao final da fase de indução ($<10^{-3}$ ou $\geq 10^{-3}$ blastos) e tempo entre o diagnóstico e a recidiva (<18 meses ou ≥ 18 e <30 meses). Mantém-se também a significância estatística para o subgrupo com doença residual mínima na linha de base, antes da randomização ($\geq 10^{-4}$ blastos) (HR 0,32 (IC 95% 0,15-0,68)), mas não para o grupo sem doença residual mínima ($<10^{-4}$ blastos) na linha de base (HR 0,42 (IC 95% 0,16-1,11)).

Em outro estudo, publicado pelo grupo de Brown em 2021⁽¹¹⁾, a utilização de blinatumomabe ocorreu em condições diferentes, quais sejam, os tratamentos foram oferecidos no segundo e terceiro blocos de consolidação. Além disso, a população recrutada para participar do estudo foi diferente incluindo-se, além de indivíduos com o perfil recrutado no estudo de Locatelli, adultos jovens (18 a 27 anos) e indivíduos em primeira recidiva de risco intermediário. Outros critérios de inclusão utilizados foram bastante similares aos descritos pelo grupo de Locatelli (ver **ANEXO 2**).

Nessa população mais heterogênea com 208 participantes o tratamento com blinatumomabe não resultou em efeito diferente do observado com o tratamento com quimioterapia após 24 meses de acompanhamento (**HR 0,70 (IC 95% 0,47-1,03)**). O recrutamento, no estudo do grupo de Brown, foi interrompido precocemente por recomendação de Comitê externo independente. O Comitê entendeu que não havia mais necessidade de incluir indivíduos no braço da quimioterapia devido à alta diferença de eficácia e segurança entre os tratamentos. Os autores entenderam que a interrupção precoce pode ter interferido no planejamento estatístico do estudo, prejudicando o resultado para esse desfecho.

Em análise de subgrupos pré-programada, o resultado manteve-se semelhante quando se avaliou o desfecho apenas no grupo de maior risco, como no estudo de Locatelli (**HR 0,72 (IC 95% 0,47-1,10)**).

Desfecho 2 – Sobrevida global

A sobrevida global foi desfecho secundário em ambos os estudos e definida da mesma forma, como o tempo entre a randomização até a morte por qualquer causa.

No estudo de Locatelli, o efeito do tratamento com blinatumomabe não foi diferente do observado no tratamento com quimioterapia após mediana de tempo de acompanhamento de 19,5 meses (**HR 0,43 (IC 95% 0,18-1,01)**).

No dossiê submetido pelo demandante apresenta-se uma análise interina de sobrevida global para o estudo de Locatelli com tempo de acompanhamento de mais de 30 meses. O resultado dessa análise consta na bula do medicamento publicada pela Agência de Medicamentos da União Europeia (EMA). Após 30 meses de acompanhamento o efeito relativo de blinatumomabe foi estatisticamente significativo com diminuição de risco de morte em 67% em média quando comparado à quimioterapia (**HR 0,33 (IC 95% 0,15-0,72)**). Na **Figura 4** apresentam-se as curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global nos grupos que receberam blinatumomabe (vermelho) ou quimioterapia (azul). Destacam-se nas curvas os platôs formados a partir do 20º mês, que indicam a manutenção de sobrevida de grande parcela da população inicial até 54 meses.

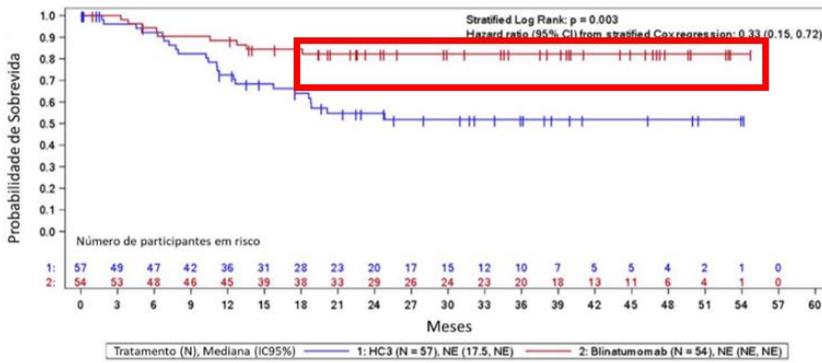


Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier para a estimativa de sobrevida global nos grupos que receberam blinatumomabe (vermelho) e quimioterapia (azul). O retângulo vermelho destaca o platô na curva de Kaplan-Meier para grupo tratado com blinatumomabe. Fonte: dossiê do demandante.

No estudo de Brown, após 24 meses de acompanhamento, o efeito relativo favorece blinatumomabe, mas com limite superior do intervalo de confiança muito próximo ao nível de insignificância estatística (**HR 0,62 (IC 95% 0,39-0,98)**). Em análise pré-especificada do subgrupo de alto risco o resultado se mantém semelhante (**HR 0,5 (IC 95% 0,36-0,98); $p=0,02$**).

Desfecho 3 – Doença residual mínima

A negativação da doença residual mínima (DRM) foi definida, nos estudos avaliados, como a detecção, por citometria de fluxo e PCR, de menos que 10^{-4} blastos em aspirado de medula óssea, coletado logo após o final do tratamento. Esse desfecho foi definido como secundário no estudo de Locatelli e exploratório no estudo de Brown.

A quantificação submicroscópica da doença residual mínima tem valor prognóstico e a presença de blastos detectáveis está associada a maior chance de recidiva.

Em ambos os estudos, Brown e Locatelli, a proporção de indivíduos tratados com blinatumomabe que apresentaram negativação de doença residual mínima após o tratamento foi maior que a observada para os tratados com quimioterapia. A diferença absoluta entre as proporções de indivíduos com negativação de DRM nos dois grupos variou entre 34 e 43%, favorecendo o grupo tratado com blinatumomabe.

No estudo de Locatelli, pela análise de PCR, a diferença foi em média de 35%, com diferença estatística significativa (diferença absoluta 35,6% (IC 95% 15,6%-52,5%); $P < 0,001$). Essa diferença foi maior no subgrupo de indivíduos que apresentaram doença residual mínima ($\geq 10^{-4}$ blastos) blastos na linha de base (dif. absoluta 69,1% (IC 95% 45,4%-85,5%)). Em indivíduos sem doença residual mínima na linha de base essa diferença não foi significativa (dif. absol. -2,0 (-31,2 a +28,0)). Os resultados da avaliação por citometria de fluxo foram semelhantes (blinatumomabe 90,6% (48/53) e quimioterapia 60,4% (32/53)).

No estudo de Brown a diferença entre os grupos permaneceu estatisticamente significativa após os 2º e 3º blocos de consolidação (após 2º bloco - dif. absoluta 43% (IC 95% 31%-55%); $P < 0,001$ - OR 6,4 (IC 95% 3,4-12,4) e após 3º bloco - diferença absoluta 34% (IC 95% 21%-46%); $P < 0,001$ - OR 4,1 (IC 95% 2,2-7,6)). Alguns dos participantes que

apresentaram DRM negativa após o primeiro ciclo de tratamento com blinatumomabe voltaram ao estado positivo após o 2º ciclo, motivo pelo qual os autores sugeriram a investigação de regimes de um ciclo seguido por transplante, como ocorreu no estudo de Locatelli.

O grupo de Brown realizou, além do estudo controlado randomizado, outro estudo exploratório com indivíduos que após a finalização do primeiro ciclo de consolidação apresentaram recidiva muito precoce e não foram considerados elegíveis para a randomização e receberam terapia de resgate com blinatumomabe. Esses indivíduos apresentavam pelo menos 25% de blastos em aspirado medular (medula M3) e foram tratados com dois ciclos de blinatumomabe. Apenas três dos 22 tratados apresentaram negatificação de DRM após 1 ciclo (n=2) ou dois ciclos (n=1) de tratamento, indicando que uma alta massa leucêmica antes do tratamento pode ser um fator de risco para a resistência ao blinatumomabe.

Desfecho 4 – Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

No estudo de Locatelli, com crianças em recidiva de alto risco, o objetivo do tratamento foi atingir uma segunda remissão completa para que os participantes pudessem receber o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Nesse estudo 48 (88,9%) e 38 (70,4%) participantes dos grupos tratados com blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente, receberam o TCTH. A mortalidade relacionada ao transplante foi de 8,3% e 10,5%, nos grupos tratados com blinatumomabe e quimioterapia, respectivamente. A mortalidade em 100 dias após o transplante estimada pelo método de Kaplan-Meier foi de 5,6% (IC 95% 1,4%-20,5%) para o grupo que recebeu quimioterapia e de 4,2% (IC 95% 1,1%-15,6%) para o grupo tratado com blinatumomabe. A mediana não foi atingida em nenhum dos grupos nesse tempo de acompanhamento.

No estudo de Brown, em análise *post hoc*, a proporção de participantes tratados com blinatumomabe que recebeu o transplante foi maior que para o grupo tratado com quimioterapia, com significância estatística (diferença absoluta 27% (IC 95% 15%-41%); $P < 0,001$).

Desfecho 5 – Recidiva após o tratamento

O grupo de Locatelli acompanhou a evolução da incidência de recidivas durante um período com mediana de 22,4 meses. As estimativas das recidivas cumulativas para ambos os grupos de tratamento foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. As taxas cumulativas de recidiva foram de 24,9% (IC 95% 13,2%-38,5%), para o grupo que recebeu blinatumomabe e 70,8% (IC 95% 50,7%-83,9%) para o grupo tratado com quimioterapia. O resultado aponta para um menor risco de recidiva associado ao tratamento com blinatumomabe em relação à quimioterapia (HR 0,24 (IC 95% 0,13-0,46)) (**Figura 5**).

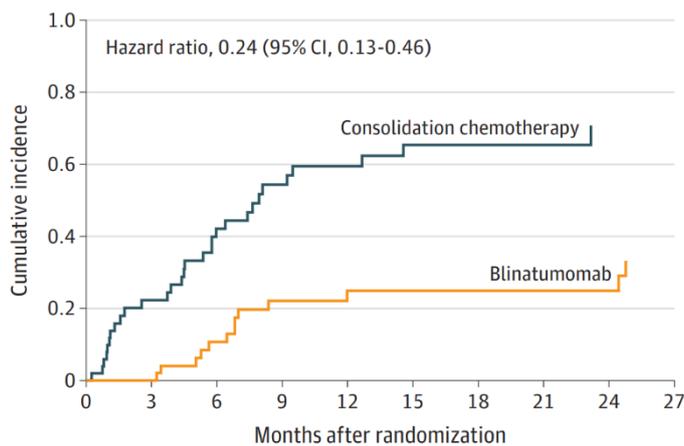


Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier para a incidência de recidivas nos grupos que receberam blinatumomabe (laranja) ou quimioterapia (curva azul). No eixo y a incidência cumulativa e no eixo x os meses após a randomização. Fonte: Locatelli *et al.*, 2021.

No. at risk	
Blinatumomab	54 51 39 30 25 24 22 20 17 14
Chemotherapy	54 36 26 18 14 12 10 9 6 6

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Blinatumomabe é um medicamento seguro cujo uso está associado a um maior risco de desenvolvimento de eventos adversos bastante específicos que, embora tratáveis, podem ser potencialmente graves na população pediátrica.

Desfecho 1 – Eventos adversos

Locatelli e colaboradores (2021) registraram os eventos adversos durante o período que compreende o início do tratamento até 90 dias após o TCTH ou no caso de recidiva até 30 dias após o final do tratamento. O grupo tratado com quimioterapia apresentou maior incidência de toxicidade hematológica grave e o grupo tratado com blinatumomabe maior incidência de eventos neurológicos e convulsões graves como descrito abaixo.

No grupo tratado com blinatumomabe os eventos adversos com incidência igual ou maior do que 25% registrados foram os seguintes: pirexia (81,5%, 44/54), náusea (40,7%, 22/54; 1 grau ≥ 3), cefaleia (35,2%, 19/54), estomatite (35,2%, 19/54; durante o pré-tratamento para o TCTH) e vômitos (29,6%, 16/54; grau ≤ 2). No grupo tratado com quimioterapia registraram-se os seguintes eventos com incidência maior ou igual a 25% estomatite (57,4%, 31/51), anemia (45,1%, 23/51), trombocitopenia (39,2%, 20/51), neutropenia (35,3%, 18/51), neutropenia febril (25,5%, 13/51).

A incidência de eventos adversos de grau 3 ou maior foi de 57,4% (31/54) no grupo tratado com blinatumomabe e 82,4% (42/51) no grupo que recebeu quimioterapia. Aqueles com incidência maior que 10% foram os seguintes: trombocitopenia e estomatite (ambos 18,5%, 10/54), neutropenia (16,7%, 9/54) e anemia (14,8%, 8/54), para blinatumomabe e anemia (41,2%, 21/51), trombocitopenia (35,3%, 18/51), neutropenia e estomatite (ambos 31,4%,

16/51), neutropenia febril (25,5%, 13/51) e elevação dos níveis de enzimas hepáticas (17,6%, 9/51) para a quimioterapia. Eventos que causaram descontinuação do tratamento ocorrem em 2 participantes tratados com blinatumomabe e em nenhum do grupo tratado com quimioterapia. Os eventos que resultaram em descontinuação foram relacionados ao sistema nervoso, 1 de grau 3 e outro de grau 4 (convulsões).

Neutropenia e neutropenia febril de grau 3 ou superior ocorreram em ambos os grupos, com incidência maior no grupo tratado com quimioterapia (16,7% vs. 3,7% e 31,4% vs. 21,5%, respectivamente). Infecções de graus 3 ou superior ocorreram em ambos os grupos com incidências de 18,5% (blinatumomabe) e 9,8% (quimioterapia).

Os eventos adversos foram considerados graves quando estavam relacionados à morte, ou ameaça à vida, causaram hospitalizações ou prolongaram a permanência hospitalar ou resultaram em incapacidade. Os eventos adversos graves mais comuns registrados no grupo tratado com blinatumomabe foram os neurológicos e as convulsões (ambos 3,7%, 2/54) e, no grupo tratado com quimioterapia, neutropenia febril (17,6%, 9/51).

A incidência de eventos neurológicos foi maior no grupo tratado com blinatumomabe (48,1% vs. 29,4%). Alguns desses eventos foram classificados como grau 3 ou superior (3 vs. 1, blinatumomabe/quimioterapia). Síndrome de liberação de citocinas foi registrada em 2 indivíduos tratados com blinatumomabe e 1 com quimioterapia.

No estudo de Brown os participantes receberam dois ciclos de tratamento com blinatumomabe e os autores publicaram a incidência cumulativa dos eventos adversos registrados após os dois cursos de tratamento. Aqui também a toxicidade hematológica ocorreu de forma mais frequente nos tratados com quimioterapia.

Os eventos de grau 3 ou superior com incidência maior que 25% no grupo tratado com blinatumomabe foram as citopenias (neutrófilos (47%), linfócitos (40%), e células brancas (34%)). Para o grupo que recebeu quimioterapia foram as citopenias (plaquetas (67%), neutrófilos (64%), anemia (62%), células brancas (61%) e linfócitos (34%)), neutropenia febril (58%), aumento de alanina aminotransferase (41%), mucosite (28%), e sepse (27%).

Os eventos relacionados especificamente ao tratamento com blinatumomabe de qualquer grau e de grau 3 ou superior foram, respectivamente, os seguintes: **1.** síndrome de liberação de citocinas (22% e 1% no ciclo 1 e 1% e 0% no ciclo 2). **2.** encefalopatia (11% e 2% no ciclo 1 e 8% e 2% no ciclo 2). **3.** convulsões (4% e 1% no ciclo 1 e 1% e 0% no ciclo 2).

6.3 Certeza geral das evidências

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado segundo a ferramenta para a avaliação de estudos controlados randomizados (**Figura 6**).

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

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Brown 2021	+	+	?	?	-	+	?
Locatelli 2021	+	+	?	?	+	+	+

Figura 6 - Avaliação do risco de viés segundo ferramenta Cochrane.

O estudo de Locatelli e colaboradores foi classificado como risco de viés incerto devido ao não cegamento dos pacientes, profissionais de saúde e avaliadores de desfecho. Como no estudo de Brown é possível que a falta de cegamento não tenha introduzido viés porque os desfechos principais são avaliados de forma objetiva, entretanto, esse risco é incerto.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço é bastante favorável, o tratamento com blinatumomabe em relação à quimioterapia, aumentou a sobrevida global de subgrupo de pacientes diagnosticados com doença agressiva de alto risco, com doença residual mínima, associada a altas taxas de recidiva e baixa expectativa de vida. Manteve-se alta taxa de sobrevida em até 4,5 anos de seguimento. O aumento na sobrevida global ocorreu provavelmente devido ao maior número de pacientes tratados com blinatumomabe que receberam transplante alogênico de células hematopoiéticas. Em até 4,5 anos de seguimento, tratamento com blinatumomabe, em relação à quimioterapia, também diminuiu o risco de eventos como recidiva e falha ao tratamento. O risco mais baixo de recidiva, que resultou em melhor sobrevida livre de doença, é consistente com

maiores taxas de negatização de doença residual mínima observadas antes do transplante no grupo que recebeu blinatumomabe. Os eventos adversos observados pelo tratamento com blinatumomabe são graves, mas o número de mortes observadas nos dois estudos nos grupos que utilizaram blinatumomabe foram semelhantes aos observados no grupo que recebeu quimioterapia. O uso do medicamento foi associado à incidência de síndrome de liberação de citocinas; toxicidade neurológica e reativação de infecção pelo vírus JC ou John Cunningham, todos potencialmente fatais. A avaliação do risco de eventos adversos deve considerar a gravidade e alto risco da doença nessa população de indivíduos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um estudo econômico completo de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) com modelagem matemática. Utilizou-se um modelo de partição de sobrevida para estimar a custo-efetividade de blinatumomabe em relação à quimioterapia de consolidação para crianças do grupo de alto risco (terceiro bloco – HC3) segundo protocolo do IntReALL HR 2010 para tratamento de crianças diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda B derivada, cromossoma Philadelphia negativo, em primeira recidiva medular de alto risco. Outras características da população foram extraídas do estudo de Locatelli *et al.* 2021⁽⁴⁾.

Os desfechos de efetividade utilizados foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

No modelo de partição de sobrevida a proporção de indivíduos em cada estado de saúde em um determinado momento é definida por curvas de sobrevida, nesse caso, sobrevida global e sobrevida livre de evento, de forma que a área sob a curva de sobrevida global é particionada pela curva de sobrevida livre de evento para determinar a distribuição de uma coorte de indivíduos entre os estados: “livre de eventos”; “pós-evento” e “morte”. Nesse modelo há dependência do tempo porque os riscos de transição variam de acordo com as curvas de sobrevivência ao longo do tempo. Um modelo de partição de sobrevida foi apresentado na **Figura 7** como exemplo.

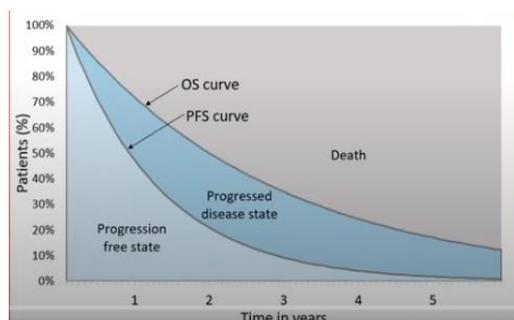


Figura 7 – Um exemplo de modelo de partição de sobrevida. Curvas de sobrevida global (acima indicada por OS) e de sobrevida livre de evento (indicada por PFS). A área sob a curva de sobrevida global é particionada pela curva de sobrevida livre de evento determinando a proporção de indivíduos nos estados “livre de eventos” (azul claro) e “pós-evento” (azul escuro). Eixo y=número de pacientes (%); eixo x= tempo em anos. Fonte: Mitech Access® webinar.

O demandante apresentou um modelo de partição de sobrevida, baseado em coorte, com horizonte temporal de 80 anos elaborado em Excel®. Como no exemplo acima o modelo é composto por três estados de saúde: “livre de eventos”; “pós-evento” e “morte”. Os dados de efetividade para as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento

foram extraídos do estudo de Locatelli *et al.*, 2021 e parametrizadas para ajuste ao horizonte temporal do modelo. Várias distribuições paramétricas foram testadas, com seleção daquelas de melhor ajuste.

O demandante utilizou no caso base modelos com fração de cura em que se pressupõem que na coorte acompanhada há pacientes não suscetíveis a um evento de interesse. No caso do modelo apresentado, pressupôs-se que a população seria composta por indivíduos curados e não curados e que os curados não seriam expostos a excesso de risco de um evento, evoluindo no modelo de forma diferente dos não curados. A utilização de modelos com fração de cura justifica-se pela presença de um platô na curva de sobrevida de pacientes tratados com blinatumomabe por até 4,5 anos, que é interpretado pelo demandante como cura da doença. Dessa forma, após 5 anos, os indivíduos foram considerados “curados” e estavam sujeitos a um risco de mortalidade igual ao da população em geral corrigido por um fator que expressa os efeitos tardios do tratamento oncológico (TMP – taxa de mortalidade padronizada). O valor da TPM foi extraído de estudos de coorte de seguimento de longo prazo com pacientes curados de câncer.

O processo de seleção do melhor ajuste para as distribuições foi conduzido por vários métodos: valores de critério de informação de Akaike, critério de informação Bayesiano, 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.

Os dados utilizados para a elaboração das curvas de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) foram extraídos da análise interina do estudo de Locatelli em 4,5 anos, já mencionada nesse parecer. Para a SLE o melhor ajuste foi para a distribuição de Gompertz e para SG a distribuição de Weibull.

Pressupôs-se que 100% dos pacientes que atingiram o estado “pós-evento” receberiam tratamentos subsequentes de acordo com protocolos utilizados no Brasil, logo após o evento. Os pacientes que receberam tratamentos subsequentes entravam em estados túnel temporários durante o tratamento.

Os eventos adversos não foram incluídos no modelo porque entendeu-se que seriam capturados nos custos de internação e atendimento ambulatorial.

As utilidades foram estimadas pelo demandante com embasamento em estudo com blinatumomabe em adultos⁽¹²⁾, na falta justificada de dados de qualidade de vida em crianças tratadas com blinatumomabe.

Os custos considerados foram os relativos aos dos medicamentos utilizados no estado livre de evento e pós-evento; custo de administração desses medicamentos e custo com o transplante hematopoiético de células-tronco. Com exceção dos custos do blinatumomabe os outros valores utilizados foram extraídos do DATASUS.

Para o cálculo de custo do blinatumomabe utilizou-se superfície corporal de 0,94 m², adequada para crianças entre 1 e 9 anos. A dose foi a utilizada no estudo de Locatelli, de 15 µg/m²/dia. A dose diária total foi de 14,1 µg. O esquema de administração também seguiu o utilizado no estudo, uma dose diária por 28 dias. Considerou-se que um frasco-ampola contém 28 µg do medicamento ao custo de R\$ 8.904,20. Considerou-se o custo com desperdício pela utilização de um frasco-ampola por dose e sem desperdício o aproveitamento de todo o frasco-ampola. Assim fazendo tem-se o custo total do tratamento de 28 dias sem desperdício de R\$ 125.549,22 e com desperdício R\$ 249.317,60. O custo da quimioterapia foi estipulado em R\$ 1.382,00, segundo DATASUS (03.04.07.002-5 - QUIMIOTERAPIA DE CANCER

NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 2ª LINHA). Os custos dos tratamentos subsequentes (2 ciclos por paciente, R\$ 800,00 cada) também foram extraídos do DATASUS (03.04.07.004-1 - QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 3ª LINHA).

Para o cenário base considerou-se que tanto indivíduos que receberam blinatumomabe quanto os que receberam quimioterapia permanecem internados durante o tratamento, gerando gastos de internação. Em cenários alternativos explora-se a possibilidade de, no grupo que recebeu blinatumomabe, internação nos três primeiros dias e depois 25 dias de tratamento ambulatorial. Os tratamentos subsequentes foram administrados em hospital com paciente internado, considerando-se 16,8 diárias por ciclo.

Os custos unitários de administração de blinatumomabe foram estimados com base no custo médio de hospitalização de pacientes com LLA obtido do SIGTAP-DATASUS para diária hospitalar (R\$ 551,77) e consulta ambulatorial (R\$ 10,00), SIGTAP DATASUS/APAC código 03.01.01.007-2.

As estimativas de s custos totais de administração dos medicamentos são apresentados na **Figura 8**.

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

Figura 8 - Estimativas dos custos totais para a administração de medicamentos.

A estimativa de custo do transplante de células hematopoiéticas foi extraída do estudo de Agthoven *et al.*, 2002⁽¹³⁾. O número de pacientes em cada braço de tratamento que foram encaminhados para o transplante foi extraído do estudo de Locatelli. Os custos do transplante e do acompanhamento são apresentados na **Figura 9**.

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%

Figura 9 - Custo do transplante de células hematopoiético e do acompanhamento subsequente por período. Fonte: dossiê do demandante.

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

O **Quadro 4** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Blinatumomabe vs. quimioterapia de consolidação (3º bloco) segundo protocolo IntReALL HR 2010	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Crianças diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda B derivada com recidiva medular de alto risco, cromossoma Philadelphia negativo.	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida livre de evento e sobrevivida global	Adequado
Horizonte temporal	80 anos	Muito longo. Os eventos de interesse na perspectiva do SUS acontecem antes e nos primeiros anos após o transplante.
Taxa de desconto	5% para desfechos em saúde e custos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ganhos e anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	As utilidades foram calculadas com base em estudo envolvendo adultos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda em primeira recidiva sem histórico de terapia de resgate tratados com blinatumomabe. O instrumento utilizado no estudo foi o QLQ-C30 PRO. Foi realizada a transposição para o instrumento EQ-5D.	A utilização de utilidades provenientes de população pediátrica seria ideal, mas a necessidade de transposição das utilidades da população adulta para a infantil foi devidamente justificada.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Extraídas da literatura médica e DATASUS.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado
Método de modelagem	Modelo de partição de sobrevivida com fração de cura	Adequado
Pressupostos do modelo	Pressupõem-se que na coorte acompanhada há pacientes não	Adequado

	<p>suscetíveis a um evento de interesse.</p> <p>No caso do modelo apresentado, pressupôs-se que a população seria composta por indivíduos curados e não curados e que os curados não seriam expostos a excesso de risco de um evento, evoluindo no modelo de forma diferente dos não curados. Um pressuposto importante é o horizonte de cura de 5 anos proposto pelo demandante.</p>	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística e probabilística	Adequado

Os resultados da análise de custo-efetividade para o caso base são apresentados na **Tabela 2**. Em relação à quimioterapia, tratamentos com blinatumomabe em crianças diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda B derivada em primeira recidiva medular de alto risco com cromossoma Philadelphia negativo, segundo os pressupostos utilizados no modelo, estão relacionados a ganhos em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade, com maior custo incremental.

Tabela 2 - Resultados do caso base do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Anos de vida ganhos (AVG)					
Tecnologia	Custo do tratamento	Anos de vida ganhos	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador (quimioterapia)	R\$97.302	7,92			
Intervenção (blinatumomabe)	R\$351.898	11,89	R\$254.596	3,97	R\$64.133
Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)					
Tecnologia	Custo do tratamento	Anos de vida ajustados pela qualidade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador (quimioterapia)	R\$97.302	6,38			
Intervenção (blinatumomabe)	R\$351.898	10,10	R\$254.596	3,72	R\$68.469

De acordo com a análise de sensibilidade determinística realizada os parâmetros que mais afetaram a relação de custo-efetividade incremental foram a taxa de cura no grupo que recebeu quimioterapia, ou a porcentagem dos indivíduos desse grupo que sobrevivem por mais de 5 anos e as porcentagens de indivíduos tratados e encaminhados ao transplante (TCTH) (**Figura 10**).

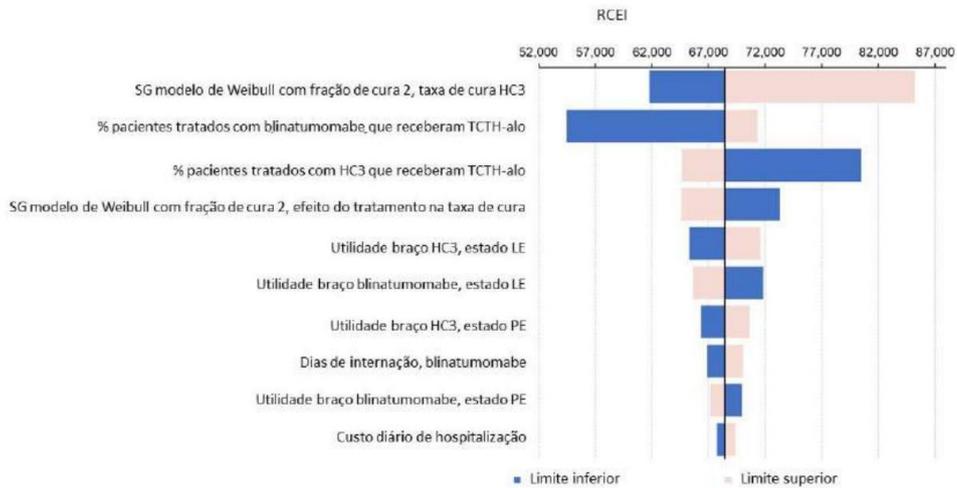


Figura 10 - Resultados da análise de probabilidade determinística para os dez parâmetros que mais afetaram a RCEI.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilísticas (RCEI para AVG e AVAQ) se aproximaram dos resultados do caso base. As 5.000 iterações se concentraram no 3º quadrante.

Em relação à análise de cenários alternativos é importante registrar que as variações de alguns parâmetros que poderiam estar relacionados à incertezas no modelo tais como o horizonte temporal, o horizonte de cura, e as utilidades empregadas afetaram a RCEI em faixas de amplitude reduzidas, até R\$ 75.000. A eliminação do desperdício reduziu substancialmente a RCEI, para R\$ 35.751.

7.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada análise de impacto orçamentário incremental na perspectiva do Sistema Único de Saúde e com horizonte temporal de cinco anos. Foram projetados dois cenários, o primeiro, atual, sem a incorporação de blinatumomabe - “Mix atual de intervenções (sem blinatumomabe)” - e o segundo com a incorporação do medicamento – “Mix futuro de intervenções (com blinatumomabe)”.

A população elegível foi calculada a partir do número de casos de leucemia linfoblástica aguda infantil em primeira recidiva em um ano. Alega-se que o dado foi extraído do DATASUS, mas o demandante não informa qual o procedimento foi utilizado para acessar essa informação. Informa que 163 pacientes seriam elegíveis para receber blinatumomabe, correspondentes aos casos em primeira recidiva. Desses 163 o demandante extraiu uma taxa de 31,2%, relativa aos casos de recidiva de alto risco, citando como referência a base de dados da própria empresa e um estudo de coorte europeu. A aplicação da taxa resulta em 51 pacientes elegíveis para serem tratados com blinatumomabe no primeiro ano. O demandante não informa as taxas de crescimento populacional e mortalidade utilizadas nos modelos.

Foi utilizada taxa de segunda recidiva de 57%, o que corresponderia a 29 pacientes no primeiro ano, considerando os 51 elegíveis. Não fica claro a qual tratamento se refere essa taxa, uma vez que as taxas de recidiva para os tratamentos com blinatumomabe e quimioterapia foram extraídas do estudo de Locatelli, correspondendo a 13,6% e 30,7%, respectivamente. Os cálculos dessas últimas taxas foram realizados pela subtração entre as taxas de sobrevivência global e sobrevivência livre de eventos após 12 meses.

As taxas de difusão no Sistema Único de Saúde variaram entre 40%, no primeiro ano, a 80% no segundo ano, com incrementos anuais de 10% (**Figura 11**).

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

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

Figura 11 - Pacientes elegíveis e em segundas recidivas para ambos os cenários. Fonte: Dossiê demandante.

Os custos considerados na análise foram os dos medicamentos, os referentes à administração de medicamentos e o custo do transplante, já apresentados no estudo econômico.

Em relação à estrutura do modelo, o demandante alega ter utilizado um modelo de coorte em que os custos incidiriam no primeiro ano apenas e os indivíduos seriam acompanhados pelos outros quatro anos. Não fica claro se foi realizado um modelo dinâmico ou se o número de pacientes elegíveis seria fixo a cada ano. Não fica claro se o modelo considerou novos entrantes, quantos seriam e quais são as condições para a saída do modelo. Não fica clara a opção de seguir os pacientes se os custos diretos incidem apenas no primeiro ano. Não fica clara a opção de incluir os custos do transplante.

Os resultados do caso base são apresentados na **Figura 12**.

Categoria de custo (R\$)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Mix de intervenções atual (sem blinatumomabe)						
Custo total	R\$ 5.669.779	R\$ 5.726.477	R\$ 5.783.742	R\$ 5.841.579	R\$ 5.899.995	R\$ 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\$ 10.522.512	R\$ 11.851.579	R\$ 13.206.175	R\$ 14.586.679	R\$ 15.993.471	R\$ 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\$ 4.852.733	R\$ 6.125.102	R\$ 7.422.434	R\$ 8.745.100	R\$ 10.093.476	R\$ 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.

Figura 12 - Impacto orçamentário para cada cenário e incremental no período de cinco anos. Fonte: Dossiê do demandante.

A metodologia utilizada pelo demandante não ficou clara. A opção por um modelo de coorte dinâmico não parece lógica em um cenário em que as principais intervenções com custos relevantes para o sistema de saúde acontecem nos primeiros meses após a primeira recidiva, ou seja, na entrada do modelo. Ainda que se tenha optado por acompanhar uma coorte não fica claro se há novos entrantes e quantos seriam, o que é um parâmetro essencial em uma análise de impacto orçamentário.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – Não foi encontrada análise desse medicamento para população pediátrica no site da Agência.
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Blinatumomabe foi aprovado para crianças com leucemia linfoblástica aguda B derivada (positiva para CD19), cromossomo Philadelphia negativo, em segunda ou terceira recidiva ou após falha do transplante de células hematopoiéticas.
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* - Blinatumomabe foi aprovado para crianças com leucemia linfoblástica aguda B derivada (positiva para CD19), cromossomo Philadelphia negativo, em primeira ou segunda remissão clínica com doença residual mínima positiva.
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* - Blinatumomabe foi aprovado para crianças com leucemia linfoblástica aguda B derivada (positiva para CD19), cromossomo Philadelphia negativo, em remissão clínica com doença residual mínima positiva.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em crianças com leucemia linfoblástica aguda as chances de remissão diminuem significativamente entre a primeira, segunda e terceiras recidivas. Nessa população, a presença de doença residual mínima após tratamento quimioterápico está relacionada a um pior prognóstico, com expectativa de sobrevidas global e livre de eventos reduzidas. Em população pediátrica em recidiva de alto risco e doença residual mínima, tratamento com blinatumomabe, comparado ao terceiro bloco de quimioterapia de consolidação, resultou em maiores sobrevidas global e livre de eventos. Um maior número de pacientes tratados com blinatumomabe apresentou taxa de negatificação da doença residual mínima ao final do tratamento e recebeu transplante de células hematopoiéticas, indicado para a população em primeira recidiva medular de alto risco. Nesses pacientes, em simulação com horizonte de 80 anos, o uso do medicamento, em relação à quimioterapia, foi associado a ganhos em anos de vida e em anos de vida ajustados pela qualidade, com gastos incrementais de R\$64.133 por ano de vida ganho e R\$68.469 por ano de vida ajustado pela qualidade. O desembolso para a incorporação do blinatumomabe foi estimado, com importantes limitações, em cerca de 4 milhões por ano, com incrementos de cerca de 2 milhões a cada ano, para um total de 37 milhões em cinco anos.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária em pacientes pediátricos.

A busca foi realizada no dia 21 de fevereiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **acute lymphoblastic leukemia** | Phase 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (B-cell acute lymphoblastic leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).

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

Detectaram-se três tecnologias potenciais para compor o esquema de tratamento da LLA em pacientes pediátricos (**Quadro 5**).

Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento da leucemia linfocítica aguda de linhagem B recidivada ou refratária em pacientes pediátricos.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação
Crisantaspase recombinante	Estimulador de asparaginase	Intravenosa e intramuscular	Fase 3 ^a	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2021)
Inotuzumabe ozogamicina	Modulador de molécula de adesão celular de linfócito B	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa Sem registro EMA e FDA Registrado (2017)
Tisagenlecleucel	Modulador CD19 de antígeno de linfócito B	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa Registrado (2022) ¹ EMA Registrado (2018) FDA Registrado (2017)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.¹ Resolução-RE 560, de 18 de fevereiro de 2022, disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-560-de-18-de-fevereiro-de-2022-382329255>, acessado em 23 de fevereiro de 2022. Atualizado em: 23/02/2022.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^a Ativo, não recrutando

^b Recrutando

A crisantaspase recombinante é uma formulação derivada da L-asparaginase da bactéria *Erwinia chrysanthemi*, para o tratamento potencial de pacientes adultos e pediátricos portadores de leucemia linfoblástica aguda e linfoma linfoblástico que tiveram hipersensibilidade a produtos de asparaginase à base de *E. coli*. Até a última atualização desta seção, esse medicamento só possuía registro no FDA (1).

O inotuzumabe ozogamicina (Besponsa[®]) é um anticorpo IgG4 humanizado que se dirige ao CD22 humano. No Brasil, o antineoplásico foi registrado em 2019, mas com indicação para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B precursoras, recidivada ou refratária, positivo para cromossomo Filadélfia (Ph+) somente após falha do tratamento com pelo menos um inibidor de tirosina quinase (2). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o fornecimento do medicamento, mediante o firmamento de um acordo comercial com a empresa, dentro de sua autorização de comercialização, como uma opção para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda precursora de células B CD22-positivas recidivantes ou refratárias em adultos. Pessoas com doença positiva para o cromossomo Filadélfia recidivante ou refratária devem ter pelo menos 1 inibidor de tirosina quinase (3). A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o reembolso de inotuzumab ozogamicina (Besponsa) para o tratamento de células B recidivantes ou refratárias leucemia linfoblástica aguda precursora (LLA), mediante a várias condicionantes (4).

O ponatinibe (Iclusig[®]) foi registrado na Anvisa em 2019 para o tratamento da LLA Ph+ em pacientes que “são resistentes ao dasatinibe; que são intolerantes ao dasatinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I” (5). No Reino Unido, em 28 de junho de 2017, foi publicada a recomendação do NICE de incorporar o medicamento para pacientes com LLA-Ph+ que se enquadrem nessas quatro situações clínicas (6).

O tisagenlecleucel é composto por células T autólogas geneticamente modificadas (via lentivírus) para expressar um receptor de antígeno quimérico anti-CD19 derivado de murino (CAR) (7). No FDA está aprovado, dentre outras indicações, para o tratamento de pacientes com até 25 anos de idade portadores de leucemia linfoblástica aguda precursora de células B refratária ou em segunda ou posterior recidiva, e em adultos com grandes recaídas ou refratárias (8). Na EMA, para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos jovens até 25 anos de idade com LLA de células B refratária, em recidiva pós-transplante ou na segunda ou posterior recidiva (9) O NICE recomenda o uso como uma opção para o tratamento de linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário em adultos após 2 ou mais terapias sistêmicas (10). Já a CADTH, recomenda o fornecimento do tisagenlecleucel para a mesma indicação descrita na bula da EMA, com condicionantes relativas o preço do produto (11). Essa terapia foi aprovada recentemente pela Anvisa, com a condição da empresa detentora do registro realizar de um estudo observacional de pacientes tratados com o produto (estudo pós registro), a fim de monitorar a segurança e a eficácia a longo prazo da terapia (12).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 18/10/2021 a 02/11/2021 e 38 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real, acessível a todos os inscritos.

A representante titular apresentou um relato escrito pelo primo de 13 anos, que vivia com a condição de saúde. No relato, o paciente conta como começaram os primeiros sintomas: vista turva e sensibilidade à claridade, febre e alto número de blastos (células jovens) no sangue. Logo foi diagnosticado com leucemia e teve de ser internado, quando foi indentificado que seu fígado e baço estavam inchados (outro sintoma da doença).

O tratamento indicado foi a quimioterapia oral e, após o diagnóstico de LLA tipo B, o paciente recebeu infusão de plaquetas e sangue. Após 35 dias de internação, recebeu alta. Entretanto, houve o reaparecimento da doença e teve de ser internado novamente, pois existia memória genética da doença na medula. O tratamento foi alterado, aumentando a dosagem e fazendo uso de outros tipos de quimioterápicos. Com isso, o diagnóstico foi modificado para LLA B de alto risco.

Com a remissão da doença, o paciente foi classificado para receber o transplante de medula, mas antes, foi indicado o uso do blinatumomabe. A representante relatou que o custo para a utilização desse medicamento seria de aproximadamente R\$ 400 mil para as 28 doses recomendadas, já que não está disponível no SUS.

A família deu início ao processo judicial para aquisição do medicamento e o hospital onde o paciente se tratava conseguiu algumas doses (meses após a indicação do uso). Após cinco meses do início do processo a justiça liberou as doses restantes para o tratamento.

Entretanto, ao final da administração das doses, a equipe médica que tratava o paciente constatou que sua leucemia havia avançado muito, impedindo a eficácia total do medicamento e não existindo mais tratamento curativo para seu câncer.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso aqui.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de blinatumomabe para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco no SUS. Os membros da Conitec consideraram que o tratamento está associado a um maior benefício em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e menos eventos adversos que a quimioterapia.

13. REFERÊNCIAS

1. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival among Children with High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(9):843–54.
2. Horton TM, Steuber CP. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents [Internet]. In: Park, J. R. ; Rosmarin, A. G. (Ed.) (Uptodate). 2022 [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents/contributors>
3. de Souza Reis RS, de Camargo B, de Oliveira Santos M, de Oliveira JM, Azevedo Silva F, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Jan;56(1):58–64.
4. Farias MG, Castro SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras Patol Med Lab.* 2004;40(2):91–8.
5. PORTARIA CONJUNTA Nº 11, DE 02 DE JULHO DE 2021. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes. 2021; Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/20210824_PORTARIA_CONJUNTA_11_LLA_PH_PEDIATRIA.pdf
6. Horton TM, Steuber CP, Aster JC. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children [Internet]. In: Park, J. R. ; Rosmarin, A. G. (Ed.) (Uptodate). 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children/contributors>

7. Horton TM, Steuber CP. Risk group stratification and prognosis for acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents [Internet]. In: Park, J. R. ; Rosmarin, A. G. (Ed.) (Uptodate). 2022 [cited 2022 Feb 2]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/risk-group-stratification-and-prognosis-for-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoblastic-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=acute lymphoblastic leukemia risk&topicRef=6245&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/risk-group-stratification-and-prognosis-for-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoblastic-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=acute+lymphoblastic+leukemia+risk&topicRef=6245&source=see_link)
8. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Bula - Blincyto® (blinatumomabe). 2022.
9. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct;343:d5928.
10. Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 2004;328(June):328(7454):1490.
11. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, 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 - J Am Med Assoc*. 2021;325(9):833–42.
12. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar;376(9):836–47.
13. van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, Löwenberg B, Schattenberg AVMB, Oudshoorn M, 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 Transplant*. 2002 Aug;30(4):243–51.

Referências da seção de monitoramento do horizonte tecnológico

1. FDA, Food and Drugs Administration [Internet]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761179s000lbletd.pdf. Acessado em 23 de fevereiro de 2022.
2. Wyeth Industria Farmacêutica Ltda. Bespona - inotuzumabe ozogamicina 1 mg. Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP no 19167. Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC Pearl River – EUA. Importado por: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rodovia Presidente Castelo Branco, no 32501, km 32,5, SP.

3. 1 Recommendations | Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 23 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/chapter/1-Recommendations>

4. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/besponsa-acute-lymphoblastic-leukemia-details>. Acessado em 23 de fevereiro de 2022.

5. Pint Pharma. Iclusig - ponatinibe (cloridrato de ponatinibe) 15 mg e 45 mg. Farmacêutica responsável: Cintia Sakaguti. CRF – SP no 31875. Fabricado por: Patheon inc. Mississauga, Canadá. Importado por: Pint Pharma Produtos Medico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda. Rua Trindade, 125, Bloco 03, Jardim Margarida.

6. 1 Recommendations | Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 23 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451/chapter/1-Recommendations>.

7. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 23 de fevereiro de 2022. Disponível em: www.cortellis.com.

8. FDA, Food and Drugs Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acessado em 23 de fevereiro de 2022.

9. EMA, European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>. Acessado em 23 de fevereiro de 2022.

10. 1 Recommendations | Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 23 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/chapter/1-Recommendations>.

11. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma-recommendations>. Acessado em 23 de fevereiro de 2022.

12. Resolução-RE nº 560, de 18 de fevereiro de 2022, disponível em; <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-560-de-18-de-fevereiro-de-2022-382329255>, acessado em 23 de fevereiro de 2022.

14. ANEXOS

ANEXO 1 – Bases de dados consultadas e estratégias de busca

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

Figura 13 - Estratégia de busca apresentada pelo demandante para a base MEDLINE via Pubmed.

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, I1' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute, I2' 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, 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'	86.404
#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

Figura 14 - Estratégia de busca apresentada pelo demandante para a EMBASE®.

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

Figura 15 - Estratégia de busca apresentada pelo demandante para a base CENTRAL.

Tabela 3 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca utilizadas pela Secretaria Executiva da Conitec.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Número de registros recuperados em 23/06/2021
Pubmed (United States National Library of Medicine)	(((((leukem* and (lymphoblast* or lymphoid* or lymphocyt* or lymphat*) and (acut*))) or ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])) or (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma OR Leukemia, Acute Lymphoblastic OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute OR Leukemia, Lymphocytic, Acute OR Lymphoblastic Leukemia OR Lymphoblastic Leukemia, Acute OR Lymphoblastic Lymphoma OR Lymphocytic Leukemia, Acute OR Acute Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, Acute Lymphocytic OR Lymphoma, Lymphoblastic OR Acute Lymphoid Leukemia OR Leukemia, Acute Lymphoid OR Lymphoid Leukemia, Acute OR Leukemia, Lymphoid, Acute OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1 OR Lymphocytic Leukemia, L1 OR L1 Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, L1 Lymphocytic OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1 OR ALL, Childhood OR Childhood ALL OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1 OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2 OR Lymphocytic Leukemia, L2 OR L2 Lymphocytic Leukemia OR Leukemia, L2 Lymphocytic OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2 OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2 OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive)) AND ("blinatumomab" [Supplementary Concept]) or (Blinatumomab or MT-103 antibody OR antibody MT-103 OR Blincyto OR MEDI-538 OR bscCD19xCD3 OR MT103))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	276 em 19/11/2021. Filtro para ECR.
EMBASE® (Elsevier®)	('acute lymphoid leukemia cell line'/exp OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma'/exp OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma' OR 'leukemia, acute lymphoblastic'/exp OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'leukemia, lymphoblastic' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute' OR 'leukemia, lymphocytic, acute'/exp OR 'lymphoblastic leukemia'/exp OR 'lymphoblastic leukemia, acute'/exp OR 'lymphoblastic lymphoma'/exp OR 'lymphocytic leukemia, acute' OR 'acute lymphocytic leukemia'/exp OR 'leukemia, acute lymphocytic' OR 'lymphoma, lymphoblastic'/exp OR 'acute lymphoid leukemia'/exp OR 'leukemia, acute lymphoid' OR 'lymphoid leukemia, acute' OR 'leukemia, lymphoid, acute' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l1'/exp OR 'lymphocytic leukemia, l1' OR 'l1 lymphocytic leukemia' OR 'leukemia, l1 lymphocytic' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, childhood' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, l1' OR 'all, childhood' OR 'childhood all' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, l1' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l2'/exp OR 'lymphocytic leukemia, l2' OR 'l2 lymphocytic leukemia' OR 'leukemia, l2 lymphocytic' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, l2' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, l2' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute, philadelphia-positive' OR (leukem* AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat*) AND acut*)) AND ('blinatumomab'/exp OR (('mt 103' AND antibody OR antibody) AND 'mt 103') OR blincyto OR 'medi 538' OR bscdd19xcd3 OR mt103 OR gtpl7384) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)	208 em 19/11/2021. Filtro para ECR.
CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	Blinatumomab em título, resumo ou palavras-chave	90 em 19/11/21.
Biblioteca Cochrane	Blinatumomab em texto completo	2 em 19/11/21.

ClicalTrials.gov <i>(U.S. National Library of Medicine)</i>	Blinatumomab	16 em 19/11/21. Filtro: estudos completos.
WHO - International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	Blinatumomab	109 em 19/11/21.
LILACS	(Leukem\$ OR leucem\$ OR lymphoblast\$ OR lymphoid\$ OR lymphocyt\$ OR lymphat\$ OR linfoblást\$ OR linfoid\$ OR linfocít\$) and (Blinatumomab OR blinatumomabe)	1 em 19/11/21.



ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO PARECER

Estudo	População	Braços do estudo	Desfechos	Resultados
<p>Brown <i>et al.</i>, 2021. Estudo clínico controlado randomizado, aberto de fase 3. Estados Unidos e Canadá. NCT02101853⁽¹¹⁾.</p>	<p>Crianças, adolescentes e adultos jovens em sua maioria caucasianos de ambos os sexos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda B derivada em primeira recidiva. Foram excluídos indivíduos diagnosticados com Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi, Síndrome de Kostmann, Síndrome de Shwachman. leucemia de Burkitt/Linfoma ou leucemia B de células maduras, positivos para o cromossomo Philadelphia, com histórico de doença do sistema nervoso central, com envolvimento do nervo óptico ou retina, previamente transplantados ou que receberam tratamento prévio com blinatumomabe. Todos receberam quimioterapia de reindução durante 4 semanas com vincristina, dexametasona, asparaginase peguilada, mitoxantrona e terapia intratecal de acordo com o risco.</p> <p>Pontuação na escala de performance ECOG: 0, 1 ou 2.</p>	<p>Pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com a avaliação de risco após primeiro bloco de terapia de reindução:</p> <ol style="list-style-type: none"> Recidiva precoce: receberam tratamento de resgate não randomizado com blinatumomabe (pelo menos dois ciclos); Baixo risco: não relatado neste estudo; Risco intermediário: randomizados para receber blinatumomabe ou quimioterapia; Alto risco: randomizados para receber blinatumomabe ou quimioterapia. <p>Após o primeiro bloco de terapia de reindução os indivíduos nos grupos de risco intermediário e alto elegíveis foram randomizados para receber mais dois blocos de tratamento (2º e 3º blocos):</p> <ol style="list-style-type: none"> No segundo bloco (208 pacientes – 105 blinatumomabe e 103 quimioterapia): <p>Grupo intervenção: receberam um ciclo de blinatumomabe (4 semanas). Durante quatro semanas (28 dias) receberam blinatumomabe por via intravenosa, infusão contínua, na dose de 15 µg/m²/dia.</p>	<ol style="list-style-type: none"> Primário – sobrevida livre de doença (definido como o tempo entre a randomização até a falha ao tratamento, recidiva, segunda malignidade, morte ou último contato para quem não registrou eventos). RECIDIVA: Qualquer recorrência da doença seja na medula óssea ou extramedular confirmada por exame patológico do tecido apropriado. FALHA AO TRATAMENTO: falha em atingir, para doença medular, pelo menos M2 após terapia de reindução ou M1 após o segundo bloco de tratamento. M1 - <5% de blastos em aspirado da medula óssea com pelo menos 200 células. M2 - 5% a 25% de blastos em aspirado da medula óssea com pelo menos 200 células. Para doença no SNC ou testicular falha em atingir a remissão. Secundário: Sobrevida global (tempo entre a randomização e a morte por qualquer causa ou último contato); Exploratório: ausência de doença residual mínima (<10⁻⁴ blastos) após os blocos 2 e 3 de tratamento; Análise post hoc: proporção de indivíduos encaminhados para 	<ol style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de doença: Após dois anos de acompanhamento. Grupo intervenção: 54,4% dos pacientes não apresentaram eventos. Grupo controle: 39,9% dos pacientes não apresentaram eventos. Sem diferença estatística: HR 0,70 (IC 95% 0,47-1,03). Sobrevida global: Após dois anos de acompanhamento. Grupo intervenção: 71,3% dos pacientes permaneceram vivos após 2 anos; Grupo controle: 58,4% dos pacientes permaneceram vivos após 2 anos. Com diferença estatística favorecendo blinatumomabe: HR 0,62 (IC 95% 0,39-0,98). Ausência de doença residual mínima após os blocos 2 e 3 de tratamento: Após o 2º bloco:

	<p>Funções renal, hepática e cardíacas adequadas.</p> <p>As faixas de idades dos participantes distribuíram-se da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 a 12 anos – 65 a 64% • 13 a 17 anos – 19 a 24% • 18 a 20 anos – 7,5 a 9,5% • 21 a 27 anos – 6,5 a 7,5%. <p>A proporção de indivíduos do sexo masculino variou entre 52,4 e 54,3%</p> <p>Local da recidiva e duração da primeira remissão completa (RC1):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Medula óssea (duração da RC1 \geq36 meses após diagnóstico) – 33 a 34%; 2. Medula óssea (duração da RC1 entre 18 e 36 meses após diagnóstico) – 39 a 40%: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Doença residual mínima (DRM) \geq0,1% - 46%; 2.2. Doença residual mínima (DRM) $<$0,1% - 54%; 3. Medula óssea (duração da RC1 $<$18 meses após diagnóstico) – 17%: <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Doença residual mínima (DRM) \geq0,1% - 44%; 3.2. Doença residual mínima (DRM) $<$0,1% - 56%; 4. Extramedular isolado – 9,5% <p>Grupo de risco após reindução:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alto risco – 65 a 67% 	<p>Receberam dexametasona na dose de 5 mg/m² por via oral ou endovenosa no primeiro dia. Aqueles com doença no SNC receberam metotrexato ou metotrexato, hidrocortisona e citarabina por via intratecal nos dias 15 e 29.</p> <p>Grupo controle: receberam:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Dexametasona na dose de 5 mg/m² por via oral ou endovenosa do primeiro ao quinto dia; b. Vincristina na dose de 1,5 mg/m² (máx. 2mg) por via endovenosa no primeiro dia; c. Metotrexato na dose de 1.000 mg/m² por via endovenosa (36 horas) no dia 8; d. Leucovorin 15 mg/m² a cada 6 horas por via oral ou endovenosa nos dias 10 e 11; e. Asparaginas peguilada na dose de 2500 UI/m² por via endovenosa nos dias 9 ou 10; f. Ciclofosfamida na dose de 440 mg/m² por via endovenosa nos dias 15 a 19; g. Etoposídeo na dose de 100 mg/m² por via endovenosa nos dias 15 a 19; h. Aqueles com doença no SNC receberam metotrexato ou metotrexato, hidrocortisona e citarabina por via intratecal nos dias 15 e 29. <p>2. No terceiro bloco:</p>	<p>transplante de células tronco hematopoiéticas;</p> <p>5. Eventos adversos: expressos segundo a metodologia do <i>National Cancer Institute</i> (EUA). Os eventos de grau 3 ou maior foram considerados severos. Nos grupos que receberam blinatumomabe foram monitorados os seguintes eventos:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Síndrome de liberação de citocinas (SLC); b. Eventos neurológicos subclassificados em convulsões ou encefalopatias como distúrbios cognitivos, tremores, ataxia ou disartria. 	<p>Grupo intervenção: proporção de pacientes sem doença residual mínima foi de 75%;</p> <p>Grupo controle: proporção de pacientes sem doença residual mínima foi de 32%.</p> <p>Diferença absoluta 43% (IC 95% 31%-55%); P < 0,001. OR 6,4 (IC 95% 3,4-12,4)</p> <p>Após o 3º bloco:</p> <p>Grupo intervenção: proporção de pacientes sem doença residual mínima foi de 66%;</p> <p>Grupo controle: proporção de pacientes sem doença residual mínima foi de 32%;</p> <p>Diferença absoluta 34% (IC 95% 21%-46%); P < 0,001. OR 4,1 (IC 95% 2,2-7,6)</p> <p>4. <u>Proporção de indivíduos encaminhados para transplante de células tronco hematopoiéticas:</u></p> <p>Grupo intervenção: 70%;</p> <p>Grupo controle: 43%</p> <p>Diferença absoluta 27% (IC 95% 15%-41%); P < 0,001. OR 3,2 (IC 95% 1,7-5,9)</p> <p>5. <u>Eventos adversos</u></p> <p>2º bloco de consolidação:</p>
--	--	--	--	--

	<p>2. Risco intermediário – 33 a 34,5%</p>	<p>Grupo intervenção: receberam um segundo ciclo de blinatumomabe (4 semanas) após uma semana sem medicação. Durante quatro semanas receberam blinatumomabe por via intravenosa, infusão contínua, na dose de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$. Aqueles com doença no SNC receberam metotrexato ou metotrexato, hidrocortisona e citarabina por via intratecal nos dias 8 e 29.</p> <p>Grupo controle: receberam:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dexametasona na dose de 3 mg/m^2 por via oral ou endovenosa duas vezes ao dia do primeiro ao quinto dia; Vincristina na dose de 1,5 mg/m^2 (máx. 2mg) por via endovenosa no primeiro dia; Citarabina na dose de 1.000 mg/m^2 por via endovenosa (3 horas) a cada 12 horas nos dias 1, 2, 8 e 9; Asparaginase de Erwinia na dose de 25.000 UI/m^2 por via endovenosa ou intramuscular nos dias 2, 4, 9, 11, 23; Metotrexato na dose de 1.000 mg/m^2 por via endovenosa (36 horas) no dia 8; Leucovorin 15 mg/m^2 a cada 6 horas por via oral ou endovenosa nos dias 10 e 11; Metotrexato por via intratecal com dose de acordo com a idade no 1º dia; Aqueles com doença no SNC receberam metotrexato ou 		<p>Qualquer evento adverso: Grupo intervenção: 97%; Grupo controle: 92%.</p> <p>Evento adverso de grau 3 ou maior: Grupo intervenção: 76%; Grupo controle: 91%</p> <p>3º bloco de consolidação: Qualquer evento adverso: Grupo intervenção: 92%; Grupo controle: 89%.</p> <p>Evento adverso de grau 3 ou maior: Grupo intervenção: 56%; Grupo controle: 84%.</p> <p>Análise de subgrupos:</p> <p>Grupo de alto risco: Sobrevida livre de doença Grupo intervenção: 42,6%; Grupo controle: 22,9%. HR 0,72 (IC 95% 0,47-1,1); p=0,06</p> <p>Sobrevida global Grupo intervenção: 63,8%; Grupo controle: 43,6%. HR 0,5 (IC 95% 0,36-0,98); p=0,02</p>
--	--	---	--	--

		<p>metotrexato, hidrocortisona e citarabina por via intratecal nos dias 15 e 29.</p>		<p>Idade <18 anos: Sobrevida livre de doença Grupo intervenção: 52,4%; Grupo controle: 39,2%. HR 0,70 (IC 95% 0,46-1,1); p=0,05 Sobrevida global Grupo intervenção: 72,3%; Grupo controle: 60,8%. HR 0,54 (IC 95% 0,32-0,92); p=0,01</p>
<p>Locatelli <i>et al.</i>, 2021. Estudo clínico multicêntrico, controlado randomizado, aberto de fase 3. Realizado em 13 países. NCT02393859(1)</p>	<p>Crianças e adolescentes (>28 dias e <18 anos) em sua maioria caucasianos de ambos os sexos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda B derivada de alto risco em primeira recidiva (segundo critérios I-BFM SG/IntReALL) após terapia de indução e dois blocos de terapia de consolidação. Os indivíduos deveriam ter atingido M1 ou M2 no momento anterior à randomização. Foram excluídos indivíduos com doença ativa envolvendo o SNC, positivos para o cromossomo Philadelphia, com histórico de doença do sistema nervoso central, com contagem de neutrófilos periféricos <500/μL, com contagem de plaquetas periféricas <50.000/μL, infecção aguda ou crônica não controlada, infecção por HIV.</p>	<p>Após receberem terapia de indução e 2 blocos de terapia de consolidação os participantes foram randomizados para receber no 3º bloco (n=108):</p> <p>Grupo intervenção: receberam um ciclo de blinatumomabe (4 semanas). Durante quatro semanas (28 dias) receberam blinatumomabe por via intravenosa, infusão contínua, na dose de 15 μg/m²/dia. Receberam dexametasona na dose de 5 mg/m² no primeiro dia, antes do tratamento com blinatumomabe (n=54).</p> <p>Grupo controle: receberam os seguintes medicamentos (n=54):</p> <ol style="list-style-type: none"> Dexametasona na dose de 10 mg/m²/dia por via endovenosa duas vezes ao dia do primeiro ao sexto dia; Vincristina na dose de 1,5 mg/m²/dia por via endovenosa nos dias 1 e 6; Metotrexato na dose de 1.000 mg/m² por via endovenosa (por 36 horas) com início no 1º dia; 	<p>1. Primário – sobrevida livre de doença (definido como o tempo entre a randomização até a falha ao tratamento, recidiva, segunda malignidade ou morte por qualquer causa).</p> <p>RECIDIVA: definido pela presença de um dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> recidiva isolada medular: estágio M3 na ausência de envolvimento extramedular; recidiva combinada medular e extramedular: M2 ou M3 na presença de pelo menos uma manifestação extramedular; recidiva no SNC; recidiva testicular; recidiva em outras regiões. <p>FALHA AO TRATAMENTO: medula em estágio M2 após remissão completa ou falha em atingir remissão completa após tratamento.</p>	<p>1. Sobrevida livre de doença: Grupo intervenção: 66,2% (IC 95% 50,1%-78,2%) sem eventos em tempo de seguimento com mediana de 22,4 meses. Grupo controle: 27,1% (IC 95% 13,2%-43,0%) sem eventos em tempo de seguimento com mediana de 22,4 meses. HR 0,33 (IC 95% 0,18-0,61); P<0,001.</p> <p>2. Sobrevida global: Grupo intervenção: 8 (14,8%) mortes em tempo de seguimento com mediana de 19,5 meses. Grupo controle: 16 (29,6%) mortes em tempo de seguimento com mediana de 19,5 meses. HR 0,43 (IC 95% 0,18-1,01)</p>

	<p>Pontuação na escala de performance Lansky (0%, pior e 100%, melhor): 100% - 35 a 48% dos participantes 90% - 35 a 36% 80% - 13 a 25% 70% - 2% 60% - 2%</p> <p>Funções renal e hepática adequadas.</p> <p>As faixas de idades dos participantes distribuíram-se da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 a 9 anos – 70 a 72% • 10 a 18 anos – 27 a 29% <p>A proporção de indivíduos do sexo masculino variou entre 40 e 55%</p> <p>Histórico de recidiva extramedular no diagnóstico da primeira recidiva de alto risco: Sistema nervoso central 14 a 20% Testículos 2% Outros 2 a 3,7%</p> <p>Positivos para doença residual mínima ($\geq 10^{-4}$ blastos): 51 a 53%</p> <p>Tempo entre o diagnóstico e relapso: ≥ 18 e < 30 meses – 51 a 59% < 18 meses – 35 a 40% > 30 meses – 5,6 a 7,4%</p>	<p>d. Asparaginase peguilada na dose de 1000 U/m² por via endovenosa no dia 6;</p> <p>e. Daunorrubicina dose de 30 mg/m² (infusão por 24 horas) por via endovenosa a partir do 5º dia;</p> <p>f. Ifosfamida na dose de 800 mg/m²/dose por via endovenosa a cada 12 horas nos dias 2 a 4 (5 doses);</p> <p>g. Metotrexato, citarabina e prednisolona por via intratecal com dose ajustada pela idade no dia 2.</p>	<p>2. Secundário: Sobrevida global (tempo entre a randomização e a morte por qualquer causa ou último contato);</p> <p>3. Secundário: Ausência de doença residual mínima;</p> <p>4. Secundário: Incidência cumulativa de recidivas;</p> <p>5. Secundário: Mortalidade no 100º dia após o transplante;</p> <p>6. Secundário: Eventos adversos.</p>	<p>3. Ausência de doença residual mínima ao final do tratamento (por PCR): Grupo intervenção: 90% após 29 dias de tratamento. Grupo controle: 54% após 29 dias de tratamento. Diferença absoluta 35,6% (IC 95% 15,6%-52,5%); P<0,001.</p> <p>4. Incidência cumulativa de recidivas (até o final do tratamento): Grupo intervenção: 8 (14,8%) mortes em tempo de seguimento com mediana de 19,5 meses. Grupo controle: 16 (29,6%) mortes em tempo de seguimento com mediana de 19,5 meses. HR 0,43 (IC 95% 0,18-1,01); P<0,001.</p> <p>5. Mortalidade no 100º dia após o transplante: Grupo intervenção: 4,2% (IC 95% 1,1% -15,6%); Grupo controle: 5,6% (IC 95% 1,4% -20,5%).</p> <p>6. Eventos adversos: Qualquer evento adverso (incluindo eventos sérios): Grupo intervenção: 100%</p>
--	--	--	--	--

				<p>Grupo controle: 96,1%</p> <p>Qualquer evento adverso sério:</p> <p>Grupo intervenção: 24,1%</p> <p>Grupo controle: 43,1%</p> <p>Eventos adversos de grau 3 ou maior:</p> <p>Grupo intervenção: 57,4%</p> <p>Grupo controle: 82,4%</p>
--	--	--	--	---

