



MESTRADO PROFISSIONAL EM
SAÚDE COLETIVA E CONTROLE DO CÂNCER

PPGCan

RENAN DO NASCIMENTO GONÇALVES

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO BLINATUMOMABE NO TRATAMENTO DA
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E O SEU POTENCIAL DE
INCORPORAÇÃO AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Rio de Janeiro
2023

RENAN DO NASCIMENTO GONÇALVES

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO BLINATUMOMABE NO TRATAMENTO DA
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E O SEU POTENCIAL DE
INCORPORAÇÃO AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer do Instituto Nacional de Câncer, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Laura Augusta Barufaldi

Rio de Janeiro
2023

G635e Gonçalves, Renan do Nascimento.

Eficácia e segurança do blinatumomabe no tratamento da leucemia linfoblástica aguda e o seu potencial de incorporação ao Sistema Único de Saúde. / Renan do Nascimento Gonçalves. – Rio de Janeiro, 2023.

59 f.: il. color.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer, Instituto Nacional de Câncer, 2023.

Orientador(a): Prof^ª. Dr^ª. Laura Augusta Barufaldi.

1. leucemia linfoblástica aguda/tratamento farmacológico. 2. Avaliação da Tecnologia Biomédica. 3. Antineoplásicos/toxicidade. 4. Antineoplásicos/efeitos adversos. 5. Sistema Único de Saúde. I. Barufaldi, Laura Augusta. (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer. III. Título.

CDD 616.994 19 0610724

Catálogo na fonte
Núcleo de Sistema Integrado de Bibliotecas / INCA
Kátia Simões CRB7/5952

RENAN DO NASCIMENTO GONÇALVES

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO BLINATUMOMABE NO TRATAMENTO DA
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E O SEU POTENCIAL DE
INCORPORAÇÃO AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer do Instituto Nacional de Câncer, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª Laura Augusta Barufaldi (Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer - INCA) – Orientadora

Prof^ª. Dr^ª Raquel Tognon Ribeiro (Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL)

Prof^ª. Dr^ª. Elaine Lazzaroni Moraes (Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer - INCA)

Rio de Janeiro
2023

*Dedico este trabalho a Deus e ao meu pai,
que hoje descansa ao lado dEle.*

AGRADECIMENTOS

Por tudo o que vivi: OBRIGADO!

Agradeço a Deus pelo dom da minha profissão, que permite, através do meu conhecimento, auxiliar na cura da dor do outro. E foi assim, cuidando, que começou a despertar em mim o anseio de desenvolver um trabalho com algo da minha prática profissional e que foi muito gratificante para mim. Obrigado, Deus!

Graças a Ele existem pessoas que nos impulsionam a seguir sempre em frente, nos mostrando que somos capazes. Obrigado, Ana, meu amor, minha noiva, por toda a cumplicidade e companheirismo ao longo dessa jornada que com certeza foi mais fácil com você do meu lado. Ainda bem que eu te tenho! Obrigado por tanto!

Agradeço à minha base, minha família, que sempre desperta em mim os melhores sentimentos possíveis, eu não caminharia nem um terço da minha jornada sem o apoio incondicional de vocês! Mãe, Alessandra, Aleff, Gabriel e Miguel: a saudade de vocês, que eu fui obrigado a me acostumar, me fortalece para que eu busque sempre o meu melhor e assim podemos celebrar sempre esses bons momentos. Nossa conquista! Obrigado!

Ao DATS/INCA, minha eterna gratidão! Obrigado por não medirem esforços para partilhar conhecimento. Em especial, agradeço à minha orientadora Prof. Dr^a Laura Barufaldi por todos os ensinamentos compartilhados com muito carinho e paciência. À minha coorientadora Dr^a Aline do Nascimento, obrigado por sua disposição em assumir com maestria a responsabilidade de assumir a orientação deste trabalho. Ao meu colega de turma e agora mestre, Raphael Chança, muito obrigado por todo apoio nesta dissertação. Parabéns pelo trabalho que vocês desempenham no INCA! Tenham a certeza de que vocês inspiram muita gente!

Por fim, agradeço ao INCA por abrir sempre as portas do conhecimento, formando e capacitando diversos profissionais, reforçando que é possível sim fazer educação e saúde em um sistema público, gratuito e de qualidade. Muito obrigado!

Por tudo o que viverei: SIM!

*“Inspirai, Senhor, as minhas ações e ajudai-me
a realizá-las para que em Vós comece e
para Vós termine tudo aquilo que eu fizer.”*

RESUMO

INTRODUÇÃO: As leucemias constituem um dos tipos mais conhecidos de câncer do tecido sanguíneo. São classificadas de acordo com a quantidade de blastos presentes na medula óssea e sangue periférico e pelas características da linhagem celular comprometida. As opções de tratamento convencionais para a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) são a quimioterapia, transfusão de sangue, transplante de medula óssea e as imunoterapias. Ademais, novas formas de tratamento são investigadas, como o medicamento blinatumomabe, que trata a doença de forma direcionada, com a tecnologia de um anticorpo biespecífico. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e a segurança do uso blinatumomabe para tratamento de LLA com a elaboração de uma revisão sistemática. **MÉTODO:** Os artigos científicos para esta revisão foram pesquisados nas bases de dados: *Cochrane*, *Embase*, *LILACS* e *MEDLINE* (via *PubMed*), sem restrição de idioma e data. Foram utilizadas as ferramentas *Rayyan* e *EndNote* para o gerenciamento de referências. A avaliação do risco de viés e a qualidade das evidências foram avaliadas com as ferramentas *RoB 2* da *Cochrane* e *GRADE*. As etapas de seleção de referências, extração dos dados e avaliação da qualidade foram realizadas em dupla, de forma independente, e as discordâncias foram debatidas até chegar em um consenso. **RESULTADOS:** Foram incluídos para análise cinco artigos científicos referentes a três ensaios clínicos randomizados multicêntricos e internacionais. Os resultados de forma geral, apontam para desfechos favoráveis ao grupo de blinatumomabe, sugerindo que ele é mais eficaz do que a quimioterapia convencional. A análise de risco de viés mostrou algumas preocupações, principalmente devido ao cegamento dos participantes e ao processo de randomização, o que também determinou que o grau de certeza das evidências fosse moderado. **CONCLUSÃO:** Embora a qualidade os estudos obtidos apontarem algumas preocupações e a força das evidências ser considerada moderada, muitos foram os benefícios reportados pelos autores selecionados, como aumento da sobrevida e menor taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento. Assim, torna-se interessante acompanhar o perfil de utilização do blinatumomabe após decisão favorável da CONITEC em incorporar o medicamento para o público pediátrico e, assim, direcionar os esforços, também, para que a incorporação do medicamento ocorra para a população adulta.

Palavras-chave: leucemia linfoblástica aguda, blinatumomabe, avaliação de tecnologias em saúde.

ABSTRACT

Introduction: Leukemias are one of the most known types of cancer of the blood tissue. They are classified according to the number of blasts present in the bone marrow and peripheral blood and by the characteristics of the compromised cell lineage. The conventional treatment options for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) are chemotherapy, blood transfusion, bone marrow transplantation, and immunotherapies. Furthermore, new forms of treatment are being investigated, such as the drug blinatumomab, which treats the disease in a targeted way, with the technology of a bispecific antibody. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of using blinatumomab for the treatment of ALL with the elaboration of a systematic review. **Method:** The scientific articles for this review were searched in the databases: Cochrane, Embase, LILACS and MEDLINE (via PubMed), with no language or date restriction. Rayyan and EndNote tools were used for managing references. Risk of bias assessment and quality of evidence was assessed using Cochrane's RoB 2 and GRADE tools. The stages of reference selection, data extraction, and quality assessment were performed in pairs, independently, and disagreements were discussed until reaching a consensus. **Results:** Five scientific articles referring to three multicenter and international randomized clinical trials were included for analysis. Overall, the results point to favorable outcomes for the blinatumomab group, suggesting that it is more effective than conventional chemotherapy. The risk of bias analysis showed some concerns, mainly due to the blinding of participants and the randomization process, which also determined that the degree of certainty of the evidence was moderate. **Conclusion:** Although the studies' quality points to some concerns and the strength of the evidence is considered moderate, many were the benefits reported by the selected authors, such as increased survival and a lower rate of adverse events related to the treatment. Thus, it is interesting to follow the profile of blinatumomab use after CONITEC's favorable decision to incorporate the drug for the pediatric population and, thus, direct efforts for the incorporation of the drug to occur for the adult population.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, health technology assessment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Resumo do tratamento da LLA.....	17
Figura 2: Linha do tempo - marcos legais da utilização do blinatumomabe.....	22
Figura 1 ^(a) : Fluxograma PRISMA representativo do processo de identificação, seleção e elegibilidade dos estudos.....	34
Figura 2 ^(a) : Classificação geral do risco de viés dos estudos a partir da ferramenta RoB 2 da Cochrane.....	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Definição do acrônimo PICOS	24
Quadro 1 ^(a) : Definição do acrônimo e definições do acrônimo PICOS.....	32
Quadro 2. Principais achados dos estudos selecionados	35-36
Quadro 3: GRADE para avaliação da qualidade dos estudos. Conclusões após análise dos desfechos: Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão, Eventos Adversos e Qualidade de Vida.....	39-42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BiTE: *bispecific therapeutic engagers*

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias em Saúde

D: Dominio

DRM: Doença Residual Mínima

EA: Eventos Adversos

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

FDA: *Food and Drug Administration*

INCA: Instituto Nacional de Câncer

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LLC: Leucemia Linfoblástica Crônica

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LMC: Leucemia Mieloide Crônica

MS: Ministério da Saúde

PICOs (Acrônimo: (P: População; I: Intervenção; C: Comparador; O: Outcome / Desfecho; S: Study design))

QT: Quimioterapia

QV: Qualidade de vida

QVRS: Qualidade de Vida Relacionado à Saúde

RoB: *Risk of Bias*

SAES: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde

SCTIE: Secretaria de Ciência e Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde

SG: Sobrevida Global

SLP = Sobrevida Livre de Progressão

HR = *hazard ratio* (razão das taxas de risco)

IC = Intervalo de Confiança

SLP: Sobrevida Livre de Progressão

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

VS = versus (“contra”)

SLC: Síndrome de Liberação de Citocinas

TTD: tempo até a deterioração

LISTA DE SÍMBOLOS



Baixo risco de viés



Algumas preocupações relacionadas a à possibilidade de viés



Alto risco de viés

⊕⊕⊕○ Classificação da qualidade de evidência: Moderada.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Câncer	13
1.2 Leucemias	14
1.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	14
1.2.2 Diagnóstico da LLA	15
1.2.3 Tratamento da LLA	16
1.2.4 Tratamento da LLA no SUS	18
1.2.4 Avanços no tratamento da LLA	19
1.2.5 Anticorpos biespecíficos no tratamento da LLA: blinatumomabe.....	20
1.2.6 Regulação do uso do Blinatumomabe	20
1.2.7 Incorporação do blinatumomabe no SUS.....	21
2. OBJETIVOS	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
3.1 Elegibilidade dos estudos.....	24
3.2 Fontes de Informação e Estratégias de busca	24
3.2.1 <i>PubMed</i>	24
3.2.2 <i>Embase</i>	25
3.2.3 <i>Cochrane</i>	26
3.2.4 <i>Lilacs</i>	26
3.3 Seleção dos estudos	26
3.4 Extração dos dados	27
3.5 Avaliação do risco de viés	27
4. RESULTADOS	27
4.1 Artigo	27
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer

As células que formam os tecidos do corpo humano multiplicam-se, naturalmente, de maneira contínua por meio de sinalizações reguladas por diversos mecanismos que permitem que todo esse processo ocorra de maneira ordenada. Moléculas estimuladoras e inibidoras fazem parte do processo de divisão celular, que por meio de sinalizações, de acordo com cada tipo celular, determinam a velocidade no qual esses processos acontecem (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

A depender do tecido em que as células se encontram, é necessário que os eventos que constituem o ciclo celular supracitado ocorram de maneira distinta, como, por exemplo, as células que constituem o sistema nervoso nunca se dividem, ao passo que nas células do tecido epitelial, a divisão celular ocorre de maneira rápida e contínua (INCA, 2020). Independente da particularidade de cada célula, todos esses eventos devem ocorrer de maneira ordenada, e finalizar em um processo fisiológico chamado apoptose, definido como uma morte celular programada (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

Células cancerosas não finalizam o ciclo natural da divisão e continuam crescendo desordenadamente, originando novas células anormais com capacidade de continuar crescendo sem qualquer controle. Essas células espalham-se nos tecidos em que se desenvolvem e possuem a capacidade de invadir outras estruturas orgânicas, gerando transtornos funcionais, sendo o câncer o principal deles (INCA, 2020).

Quando determinados tecidos são estimulados por fatores externos, é natural que as células que constituem aquele sítio se proliferem, de maneira ordenada, apenas como uma resposta àquela ação em que estão sendo submetidas, mas geralmente o efeito é reversível após o término do estímulo. Displasia, hiperplasia e metaplasia são exemplos desse tipo de crescimento celular, que é uma resposta controlada ao estímulo que os tecidos estão sendo submetidos. A neoplasia se desenvolve quando esse processo ocorre de maneira desordenada e não se reverte ao término do estímulo. (INCA, 2020).

1.2 Leucemias

Centenas são os grupos de doenças que recebem a denominação neoplasia e comprometem toda a fisiologia do organismo humano. Dentre os cânceres que acometem o tecido sanguíneo, as leucemias constituem um dos mais conhecidos, tendo em vista sua elevada incidência em todo mundo e a importância da detecção e do tratamento precoce (ABRALE, 2023).

As leucemias são doenças clonais e tem como mecanismo fisiopatológico a ocorrência de alterações genéticas na célula tronco hematopoiética ou progenitora (TOGNON *et al.*, 2013). Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), existem mais de doze tipos de leucemias, sendo que as principais são a leucemia mieloide aguda (LMA), a leucemia mieloide crônica (LMC), a leucemia linfoblástica crônica (LLC) e linfoblástica aguda (LLA) (INCA, 2022).

Nas leucemias crônicas, há uma infiltração medular e todas as fases de maturação celular ocorrem tanto na medula óssea quanto no sangue periférico (RIBEIRO, 2004). Nas leucemias agudas, ocorre uma interrupção na maturação da célula devido a alguma alteração genética, permanecendo o tipo celular na forma blástica. Nesse caso, temos uma proliferação neoplásica de células hematopoiéticas do mesmo clone, denominadas mieloblastos ou linfoblastos. Todos os componentes do sangue são comprometidos, como as hemácias, os leucócitos e as plaquetas (ABRALE, 2019).

1.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

A LLA resulta da proliferação clonal de precursores linfoides anormais na medula óssea (LLACER, 2004). Ocorre uma transformação maligna e proliferação de células progenitoras linfoides na medula óssea, sangue e locais extramedulares (TERWILLIGER, T.; ABDULHAY, M., 2017). A principal característica da LLA consiste nas anormalidades cromossômicas e genéticas envolvidas na diferenciação e proliferação de células precursoras linfoides (MULLIGHAN *et al.*, 2007).

A incidência geral de LLA aumenta a cada ano, embora melhorias consideráveis na sobrevivência dos pacientes acometidos tenham sido observadas com o passar do tempo (SMITH *et al.*, 2014). A LLA pode ocorrer em pessoas de qualquer idade, entretanto, a incidência é maior em crianças de dois a cinco anos de idade, diminuindo na adolescência e em adultos jovens mas tem crescido após os 60 anos de idade (LLACER, 2004).

Até 1980, a LLA era a causa mais comum de morte em crianças acometidas pelo câncer (LLACER, 2004). Com novas formas de tratamento e intensificação das doses de quimioterapia convencionais, a mortalidade tem diminuído progressivamente, especialmente para os pacientes pediátricos, mas ainda é a principal causa de morte infantil nos Estados Unidos (NCI, 2022).

Entretanto, a evolução tecnológica no tratamento da LLA não tem beneficiado ainda a população adulta e idosa. Apesar de uma alta taxa de resposta à quimioterapia de indução, apenas 30 a 40% dos pacientes adultos com LLA alcançarão remissão em longo prazo (JABBOUR *et al.*, 2015).

Segundo dados de 2018, as leucemias ocupam o 13º lugar entre os cânceres mais incidentes mundialmente, com 437.033 casos novos. Com relação à mortalidade, foram 309.006 óbitos, o que representou 3,5% para todas as localizações (WHO, 2020).

No Brasil, o INCA estimou para cada ano do triênio 2023-2025, 6.250 casos novos de leucemia em homens e 5.290 em mulheres, totalizando 11.540 casos. Estes valores representam um risco estimado de 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 casos novos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Dos fatores de risco aceitos para LLA pelas organizações de saúde de referência, como a Associação Brasileira de Leucemia, INCA e a Organização Mundial de Saúde, pode-se citar a exposição pré-natal e pós-natal a altas doses de raios-x, tratamento prévio com quimioterapias e algumas alterações genéticas, como síndrome de Down, neurofibromatose e anemia de Falconi (PDQ, 2022).

1.2.2 Diagnóstico da LLA

A anormalidade cromossômica na LLA, conhecida como LLA cromossomo *Philadelphia* positivo, envolve uma translocação entre o gene *ABL1*, localizado no cromossomo 9 e o gene *BCR*, localizado no cromossomo 22 (RAFEI *et al.*, 2019). A detecção desse gene, geralmente, indica pior prognóstico para a doença, entretanto, os investimentos em novas terapias estão trazendo grandes benefícios para a população tratada, com bons resultados para o transplante de células hematopoiéticas (DEANGELO, 2020).

É importante ressaltar que mesmo um hemograma sugestivo de leucemia, o diagnóstico definitivo será sempre feito pelo médico" ficou muito estranho ao meu ver. Após uma avaliação clínica médica, sinais e sintomas observados e relatados pelos pacientes indicarem suspeita de leucemia, um exame de sangue e avaliação do aspirado de medula óssea deverão ser solicitados (ABRALE, 2021). O hemograma completo com contagem diferencial das células será um dos

primeiros exames a ser executado, entretanto é importante ressaltar que mesmo um hemograma sugestivo de leucemia, o diagnóstico definitivo será sempre feito pelo médico, após avaliação das células da medula óssea (ABRALE, 2021).

Exames citomorfológicos, citoquímicos e de imunofenotipagem são de fundamental importância para o diagnóstico e direcionamento da terapia. A presença de mais de 20% de blastos na medula óssea é um marcador importante de diagnóstico para leucemias (HUNGER; SUNG, 2009), entretanto, os exames de imunofenotipagem marcam essas células imaturas, apontando se tratar de um mieloblasto ou linfoblasto, marcando o diagnóstico definitivo e específico para LLA.

Embora algumas particularidades imunofenotípicas influenciem no diagnóstico das leucemias, a citometria de fluxo de sangue periférico é o método mais utilizado para o diagnóstico da LLA (CHENG *et al.*, 2019).

1.2.3 Tratamento da LLA

As opções de tratamento convencionais para a LLA são a quimioterapia, transfusão de sangue, transplante de medula óssea e também terapias alvo, por meio dos inibidores da tirosina quinase (mesilato de imatinibe, nilotinibe e dasatinibe), caso o paciente apresente o cromossomo *Philadelphia*. O tratamento para LLA por meio da quimioterapia é normalmente dividido em 4 fases, sendo elas: indução da remissão, consolidação da remissão, profilaxia do Sistema Nervoso Central (SNC) e manutenção (ABRALE, 2020).

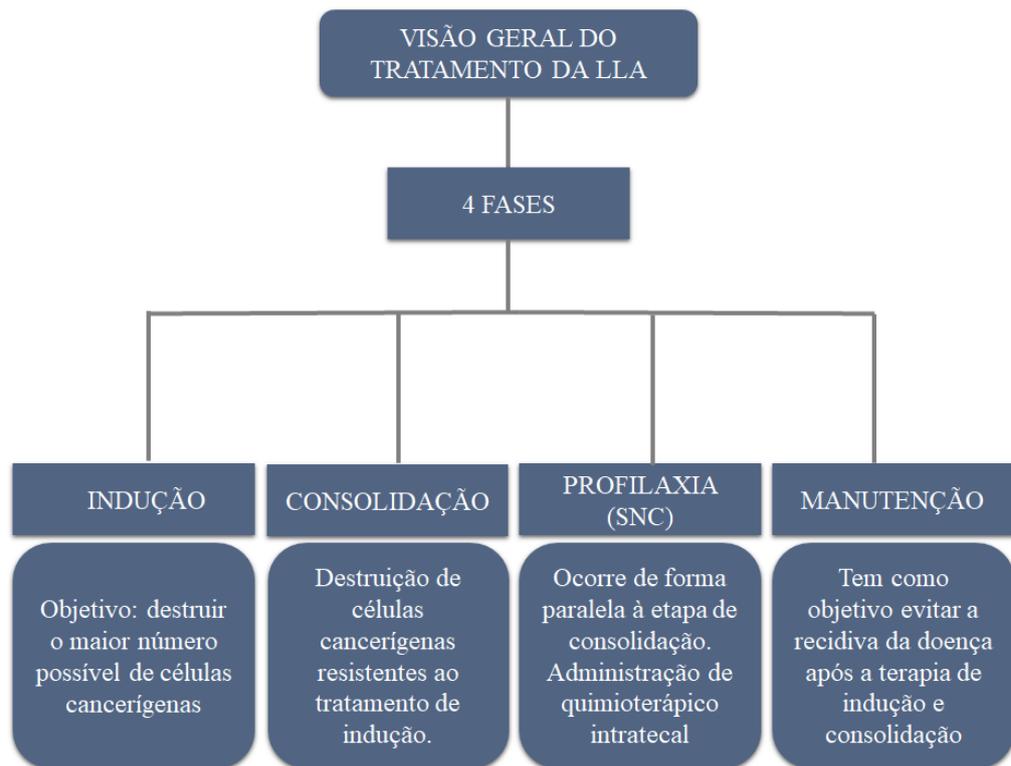
A quimioterapia inicia-se no processo de indução. Os medicamentos empregados nessa fase tem o objetivo de destruir o maior número possível de células cancerígenas possível a fim de alcançar uma remissão, isto é, tornar a contagem de células sanguíneas normais e não encontrar mais células leucêmicas na medula óssea. Os principais medicamentos utilizados nessa fase são: vincristina, daunorrubicina, doxorubicina, corticosteroides, asparigane e ciclofosfamida (CASSADAY, 2022).

Algumas células leucêmicas podem resistir ao tratamento de indução e serem capazes de se disseminar para outros tecidos, incluindo o sistema nervoso central, doravante, SNC (HUNGER *et al.*, 2015). Nessa fase, chamada de consolidação, é administrada quimioterapia de profilaxia do SNC. As opções de tratamento incluem o metotrexato, mercaptopurina, citarabina, ciclofosfamida e também podem ser utilizados fármacos empregados no ciclo anterior (PAUL *et al.*, 2016). Essa etapa se faz necessária, porque os quimioterápicos utilizados

nas fases de indução e consolidação não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, e sem a profilaxia, a recidiva seria comum nesse local (ABRALE, 2020).

A terapia de manutenção tem por objetivo evitar uma recidiva da doença após a terapia de indução e de consolidação. Os pacientes recebem doses menores de quimioterápicos por cerca de 1 ou 2 anos, adultos ou crianças, respectivamente. Mercaptopurina, metotrexato, vincristina e corticosteroides são fármacos normalmente utilizados nessa fase (TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M., 2017).

Figura 1: Resumo do tratamento da LLA.



FONTE: Elaboração própria baseada em ABRALE, 2020; CASSADAY, 2022; HUNGER et al., 2015; PAUL et al., 2016; TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M., 2017.

A população pediátrica é a que mais se beneficia do tratamento, visto que estudos apontam que mais de 95% dos pacientes tratados atingem remissão completa após o tratamento e até 85% desse público permanece livre da doença por até 5 anos após o diagnóstico (PDQ, 2022).

Existe uma porcentagem da população que apresenta recidiva após o tratamento. Esse grupo específico é classificado como um grupo de alto risco e é considerado uma das principais causas de mortalidade do câncer infantil, sendo que a mortalidade nesses casos é de cerca de 20%. Para esses pacientes, opções de tratamento que vão além da quimioterapia convencional

devem ser consideradas antes do transplante de células tronco hematopoiéticas (LOCATELLI *et al.*, 2021).

Vale ressaltar que o tratamento com a quimioterapia convencional não contempla pacientes com LLA cromossomo *Philadelphia* positivo. Nesses casos, o tratamento da LLA se faz com o quimioterápico mesilato de imatinibe (BRASIL, 2021). Quando a doença é refratária ao tratamento ou a clínica é recidiva, o prognóstico mostra-se desfavorável para o doente. Além do mais, dados na literatura mostram que apenas uma pequena parcela, cerca de 20% dos pacientes, alcançará remissão completa da doença e que a sobrevida média também é baixa com o tratamento quimioterápico padrão (PDQ, 2022).

Após avaliação médica e o oncologista constatar que o paciente atingiu a remissão completa, é administrada uma terapia pós remissão, que tem por finalidade destruir todas as células leucêmicas do corpo do paciente (ABRALE, 2020).

Alguns pacientes não são candidatos ao transplante de medula alogênico. Estes devem receber um tratamento que seja capaz de induzir o desaparecimento do cromossomo *Philadelphia*, a chamada remissão citogenética. A remissão citogenética indica uma possibilidade de cura ao paciente (BRASIL, 2021).

1.2.4 Tratamento da LLA no SUS

Hospitais que assistem pacientes com LLA definem protocolos para atender a esse público. Geralmente, são classificados ao diagnóstico e se enquadram nos protocolos específicos para os doentes sem tratamento prévio (recém-diagnosticados) e recidivados. No Brasil, além da quimioterapia convencional para o tratamento dessa neoplasia, existem Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas que direcionam a conduta clínica que deverão ser seguidas pela equipe de saúde assistencial que acompanha o paciente recém diagnosticado com LLA (BRASIL, 2021).

Em especial, vale destacar a Portaria conjunta nº 21 de 10 de dezembro de 2021 aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda Cromossoma *Philadelphia* Positivo do Adulto (BRASIL, 2021). Já a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 11 de 2021, aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo *Philadelphia* Positivo em Crianças e Adolescentes (BRASIL, 2021).

1.2.5 Avanços no tratamento da LLA

Cada vez mais se faz necessária a pesquisa de novos fármacos para o tratamento da LLA, devido à toxicidade que as terapias usuais normalmente apresentam, além do aumento da incidência e a prevalência de letalidade ainda ser alta em crianças com recidiva e quando a doença acomete adultos (PDQ, 2022).

Assim, terapias específicas direcionadas que têm como alvo as células leucêmicas são constantemente estudadas. Essas novas modalidades de tratamento atuam auxiliando o sistema imune a destruir as células do câncer ou distribuindo substâncias tóxicas diretamente para as células leucêmicas. Essas terapias direcionadas podem causar menos efeitos adversos que outros tipos de tratamento (ABRALE, 2022).

A imunoterapia também pode ser interessante no estímulo ou supressão do sistema imune, auxiliando o organismo a combater o câncer. Nessa linha, citamos os anticorpos monoclonais, que são proteínas sintéticas que se ligam a antígenos específicos, que podem ser utilizados para combater diretamente as células cancerígenas ou podem atuar também no transporte de substâncias que irão atacar a superfície de células blásticas (YURASZECK *et al.*, 2017).

O cenário do tratamento do câncer vem mudando consideravelmente nas últimas décadas, sendo inovadoras terapias celulares menos citotóxicas comparadas às quimioterapias clássicas (TEACHEY *et al.*, 2018). Como avanço tecnológico, destaca-se o inotuzumabe ozogamicina, que é um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento de pacientes adultos com LLA (ABRALE, 2022). Outros tratamentos incluem terapias avançadas como a terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (*CAR-T cells*), tendo como representante o tisagenlecleucel que está aprovada para o tratamento de pacientes com LLA refratária recidivada após transplante e segunda recidiva. Essa terapia permite utilizar o sistema imunológico para combater as células cancerígenas, redirecionando a atividade das células T citolíticas para as células tumorais (MAUDE *et al.*, 2014).

As imunoterapias demonstraram eficácia clínica considerável no tratamento de vários tipos de câncer que antes eram considerados incuráveis (MAUDE *et al.*, 2014). As tecnologias de envolvimento de células T, incluindo *CAR-T* e acopladores de células T biespecíficas (BiTEs), também são avanços tecnológicos devido à baixa toxicidade, quando comparado aos métodos clássicos de tratamento quimioterápico (KANTARJIAN *et al.*, 2014). No Brasil, terapias de células T foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA) em 2022 e alguns pacientes já estão se beneficiando com essa terapia inovadora (MANCINI, 2022).

1.2.6 Anticorpos biespecíficos no tratamento da LLA: blinatumomabe

A utilização de anticorpos como agentes de combate a doenças configura um importante avanço tecnológico para o tratamento de malignidades, em especial o câncer. Os anticorpos biespecíficos combinam a capacidade de dois anticorpos de se ligarem especificamente a diferentes antígenos. Dessa forma, moléculas que fazem parte dessa classe direcionam o sistema imunológico para que a atividade citotóxica ocorra de forma mais direcionada para as células cancerígenas (CHAN; CARTER, 2010).

Nesse contexto, o blinatumomabe foi desenvolvido pela indústria farmacêutica para que a doença seja combatida por meio de um anticorpo biespecífico (YURASZECK *et al.*, 2017). O BiTE blinatumomabe tem como alvo específico o CD19 expresso nas células B e ao CD3 expresso na superfície das células T. Quando o fármaco se liga ao CD3 e ao CD19, os linfócitos T são ativados (SMITS; SENTMAN, 2016). Após a destruição das células B-alvo, a mesma molécula do fármaco fica disponível para a identificação de outras células B malignas, iniciando novamente o processo de indução de morte celular (AMGEN, 2019).

A indicação atual para o uso do medicamento se baseia no tratamento de pacientes com LLA de linhagem B recidivada e também para o tratamento de adultos com LLA de células B com doença residual mínima (DRM) positiva, que já atingiram remissão completa (AMGEN, 2019). O blinatumomabe promove a formação de uma sinapse citolítica entre a célula tumoral e a célula T, que, por sua vez, irá liberar enzimas proteolíticas para eliminar tanto as células tumorais em proliferação quanto as que estão em repouso. A ligação de blinatumomabe à célula T ativa as vias de sinalização responsáveis por induzir a proliferação celular e, dessa forma, aumenta o número de células T circulantes capazes de se ligar às células B malignas (NAGORSEN; BAEUERLE, 2011).

1.2.7 Regulação do uso do Blinatumomabe

Em 2014, a tecnologia do laboratório Amgen recebeu a designação do *Food and Drug Administration* (FDA) para revisão prioritária da molécula para tratamento da LLA. Em dezembro do mesmo ano, o FDA aprovou o fármaco para leucemia linfoblástica aguda de

células B precursoras. Dois anos depois, em 2016, houve aprovação, também do blinatumomabe para uso em pacientes pediátricos com LLA precursora de células B com cromossomo *Philadelphia* negativo. No ano seguinte, 2017, o FDA concedeu aprovação total para tratar, com o anticorpo biespecífico, LLA precursora de células B recidivante ou refratária em adultos e crianças. Posteriormente, no ano seguinte (2018), o FDA expandiu a aprovação do blinatumomabe para tratar leucemia linfoblástica aguda precursoras de células B mínimas residuais (AMGEN, 2019).

A aprovação do blinatumomabe pelo FDA ocorreu através do programa de aprovação acelerada, que permite a aprovação de um medicamento para tratar uma doença grave ou com risco de vida com base em dados clínicos que mostram que o medicamento tem efeito em um desfecho substituto razoavelmente provável de prever benefício clínico para os pacientes (PINHEIRO; RIBEIRO; GUIMARÃES, 2023).

No Brasil, em 2017, a ANVISA aprovou o blinatumomabe para tratamento de adultos com LLA de linhagem B recidivada ou refratária, com cromossomo *Philadelphia* negativo. Em 2018 a ANVISA aprovou atualização da bula para que o medicamento também fosse utilizado no tratamento dos pacientes que possuem o cromossomo *Philadelphia* positivo (ABHH, 2018). No ano seguinte (2019) foi aprovada a inclusão de nova indicação do blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B com doença residual mínima positiva, que já atingiram a remissão completa.

A Figura 2 sistematiza os marcos legais desde a aprovação do blinatumomabe pelo FDA até a sua recomendação de uso pela Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias em Saúde (CONITEC).

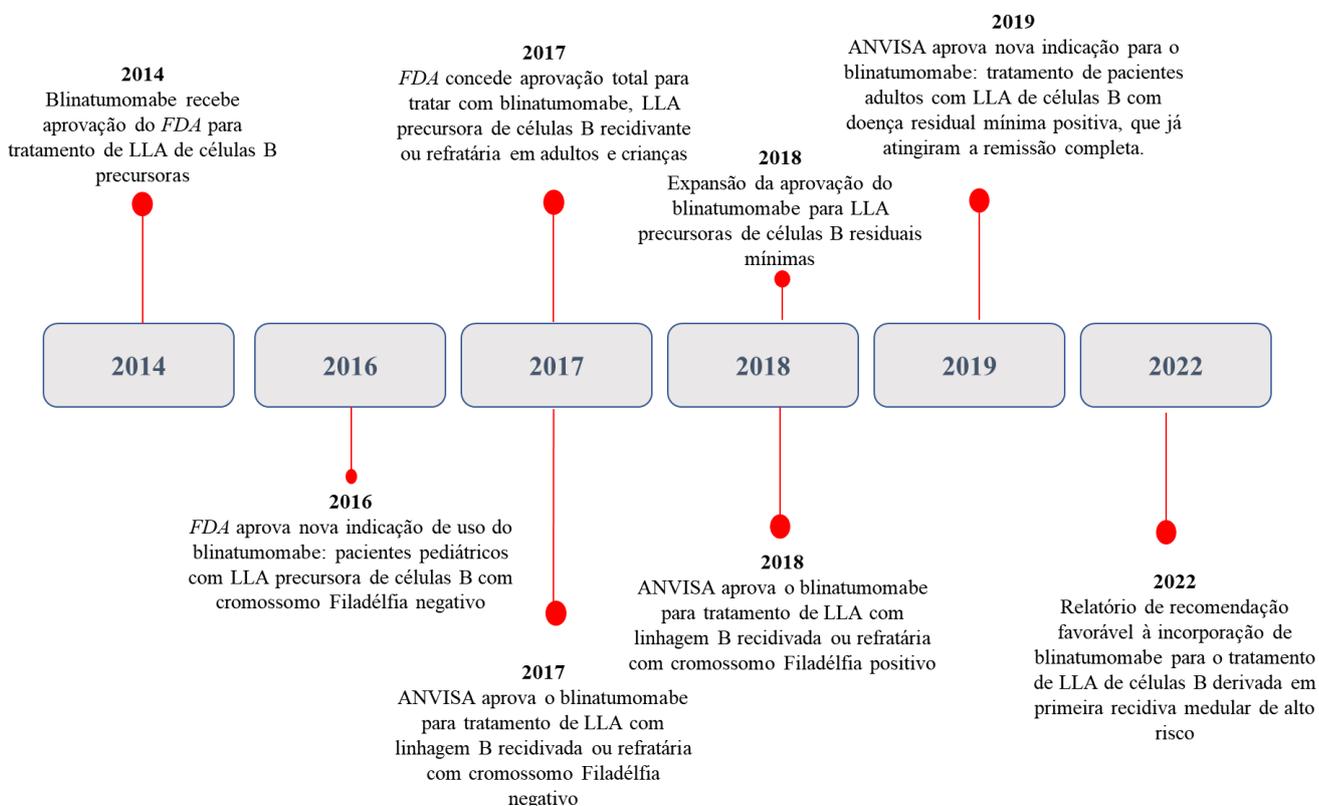
1.2.8 Incorporação do blinatumomabe no SUS

Embora o medicamento possua reconhecimento e registro nas principais entidades sanitárias regulamentadoras do mundo, como o FDA, a Comissão Europeia e a ANVISA, o Sistema Único de Saúde (SUS) não contemplava o uso do blinatumomabe em seus protocolos e diretrizes de tratamento no início dessa pesquisa (BRASIL, 2021).

Em março de 2022, o plenário da CONITEC em sua 106ª reunião ordinária publicou um relatório com recomendação preliminar favorável à incorporação de blinatumomabe para o tratamento de LLA de células B derivada em primeira recidiva medular de alto risco em crianças. As principais considerações dos membros, levaram em consideração que o tratamento com o anticorpo biespecífico está associado a um maior benefício em termos de sobrevida

global, sobrevida livre de doença, além de menos eventos adversos quando comparado com a quimioterapia convencional (CONITEC, 2022). Em conclusão, foi registrado, em consulta pública, cerca de 99% de concordância com a recomendação preliminar inicial da CONITEC, e as justificativas dos usuários corroboram com as explicações dos participantes do plenário.

Figura 2: Linha do tempo: marcos legais da utilização do Blinatumomabe



FONTE: Elaboração própria baseada em FDA, 2014; ANVISA, 2019; CONITEC 2022.

Diante dos possíveis benefícios que essa tecnologia apresenta no tratamento de pacientes com LLA cromossomo *Philadelphia* positivos e da lacuna existente no acervo de terapias consolidadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde, pretende-se investigar, neste trabalho, a eficácia e a segurança do blinatumomabe e também a possibilidade de incorporação desse tratamento no SUS com indicação, também, para a população adulta, visto que os esforços atuais beneficiam apenas pacientes pediátricos com doença recidivada. Para tanto, alguns objetivos são delimitados, os quais são mostrados a seguir.

2. OBJETIVOS

A pesquisa tem como objetivo geral avaliar a eficácia e a segurança do uso de blinatumomabe para o tratamento de LLA através da elaboração de uma revisão sistemática. Para alcançar o objetivo geral, foram traçados os seguintes objetivos específicos:

1. Descrever avanços no tratamento da LLA na população pediátrica e adulta;
2. Comparar a eficácia do blinatumomabe com a quimioterapia convencional para tratamento da LLA;
3. Comparar a segurança do uso de blinatumomabe com a quimioterapia convencional para tratamento da LLA.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Essa pesquisa se fundamenta na versão mais atualizada das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados (BRASIL, 2021), documento publicado periodicamente pelo Ministério da Saúde e seguirá as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al, 2021).

No início da pesquisa, foi verificado que até o momento, não havia nenhum registro de outra revisão sistemática em andamento com o assunto de interesse. Para isso, foram realizadas buscas simples na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Deste modo, foi realizado o registro do trabalho na plataforma supracitada, protocolado sob o aceite CRD42022327491.

Esse projeto consiste em uma Revisão Sistemática, portanto dispensa-se a submissão ao Comitê de Ética.

A pergunta de pesquisa que norteia este trabalho é: o blinatumomabe é mais eficaz e seguro em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda quando comparado com o tratamento quimioterápico padrão? Pauta-se no acrônimo PICOS (P: População; I: Intervenção; C: Comparador; O: *Outcome* / Desfecho; S: *Study design*), conforme o Quadro 1.

Quadro 1: Definição do acrônimo PICOS.

P: População	Pacientes adultos e pediátricos portadores LLA
I: Intervenção	Blinatumomabe
C: Comparador	Quimioterapia padrão

O: <i>Outcome</i>	Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Global (SG), Taxa de Resposta, Qualidade de Vida e Eventos Adversos
S: <i>Study Design</i>	Ensaio Clínicos Randomizados

3.1 Elegibilidade dos estudos

Foram incluídos estudos que atenderam ao acrônimo PICOS, ou seja, ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes com LLA, que tinham blinatumomabe como intervenção e quimioterapia como comparador. Foram excluídos outros desenhos de estudo, como artigos de opinião e editoriais, além das publicações que não disponibilizaram todos os dados necessários, como resumos do congresso. Não houve restrição quanto ao período em que os estudos foram realizados, nem quanto à idade da população de estudo. Também não houve restrição de idiomas dos estudos publicados.

3.2 Fontes de Informação e Estratégias de busca

A elaboração da estratégia de busca e acesso às bases foi realizada com o auxílio de um bibliotecário especialista membro de Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Câncer. Os estudos foram buscados nas bases: *MEDLINE* (via *PUBMED*), *Embase*, *Lilacs* e *Cochrane Library*, utilizando descritores, palavras chaves e descritores controlados específicos para cada base de dados.

Para cada base de dados, foi elaborada uma estratégia de busca de acordo com as singularidades de cada uma, utilizando todos os recursos disponíveis na plataforma, evitando que estudos importantes não fossem incluídos nos resultados da busca. As estratégias elaboradas são apresentadas nas seções a seguir.

3.2.1 PubMed

((*Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma*[mh] OR *Acute Lymphoblastic Leukemia*[tiab] OR *Acute Lymphoid Leukemia*[tiab] OR *Acute Lymphocytic Leukemia*[tiab] OR *Chronic Lymphocytic Leukemia*[tiab] OR *Chronic Lymphoid Leukemia*[tiab] OR *Chronic Lymphoblastic Leukemia*[tiab] OR *ALL*[tiab] OR *CLL*[tiab]) AND (*Blinatumomab*[tiab] OR *Blinicyto*[tiab] OR *MEDI-538*[tiab] OR

MT103[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals [mh] NOT (humans [mh] AND animals[mh]))

3.2.2 Embase

('acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'b-cell acute lymphoblastic leukemia':ti,ab OR 'calla-positive leukaemia':ti,ab OR 'calla-positive leukemia':ti,ab OR 'l1 acute lymphocytic leukaemia':ti,ab OR 'l1 acute lymphocytic leukemia':ti,ab OR 'l2 acute lymphocytic leukaemia':ti,ab OR 'l2 acute lymphocytic leukemia':ti,ab OR 't-cell acute lymphoblastic leukemia':ti,ab OR 'acute lymphatic leukaemia':ti,ab OR 'acute lymphatic leukemia':ti,ab OR 'acute lymphoblastic leukaemia':ti,ab OR 'acute lymphoblastic leukemia':ti,ab OR 'acute lymphocyte leukaemia':ti,ab OR 'acute lymphocyte leukemia':ti,ab OR 'acute lymphocytic leukaemia':ti,ab OR 'acute lymphocytic leukemia':ti,ab OR 'acute lymphoid leukaemia':ti,ab OR 'acute lymphoid leukemia':ti,ab OR 'leukaemia, calla-positive':ti,ab OR 'leukaemia, acute lymphatic':ti,ab OR 'leukaemia, acute lymphoblastic':ti,ab OR 'leukaemia, lymphocytic, acute':ti,ab OR 'leukaemia, lymphocytic, acute, l1':ti,ab OR 'leukaemia, lymphocytic, acute, l2':ti,ab OR 'leukaemia, mixed-cell':ti,ab OR 'leukaemia, null-cell':ti,ab OR 'leukemia, calla-positive':ti,ab OR 'leukemia, acute lymphatic':ti,ab OR 'leukemia, acute lymphoblastic':ti,ab OR 'leukemia, lymphocytic, acute':ti,ab OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l1':ti,ab OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l2':ti,ab OR 'leukemia, mixed-cell':ti,ab OR 'leukemia, null-cell':ti,ab OR 'lymphatic leukaemia, acute':ti,ab OR 'lymphatic leukemia, acute':ti,ab OR 'lymphoblastic leukaemia, acute':ti,ab OR 'lymphoblastic leukemia, acute':ti,ab OR 'mixed-cell leukaemia':ti,ab OR 'mixed-cell leukemia':ti,ab OR 'null-cell leukaemia':ti,ab OR 'null-cell leukemia':ti,ab OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma':ti,ab OR 'precursor b-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma':ti,ab OR 'precursor t-cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma':ti,ab OR 'precursor t-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma':ti,ab OR 'precursor cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma':ti,ab) AND ('blinatumomab'/exp OR 'amg 103':ti,ab OR 'amg103':ti,ab OR 'blinatumomab':ti,ab OR 'blincyto':ti,ab OR 'medi 538':ti,ab OR 'medi538':ti,ab OR 'mt 103':ti,ab OR 'mt103':ti,ab) 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/I 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) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)*

3.2.3 Cochrane

("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphoid Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR ALL OR CLL) AND (Blinatumomab OR Blincyto OR MEDI-538 OR MT103)

3.2.4 Lilacs

("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphoid Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR ALL OR CLL OR "Leucemia Linfoblástica de Células Precursoras-Linfoma" OR "Leucemia Linfoblástica Aguda" OR "Leucemia Linfóide Aguda" OR "Leucemia Linfocítica Aguda" OR "Leucemia Linfocítica Crônica" OR "Leucemia Linfóide Crônica" OR "Leucemia Linfoblástica Crônica" OR LLA) AND (Blinatumomab OR Blincyto OR MEDI-538 OR MT103 OR Blinatumomabe) AND (db:("LILACS"))

Os resultados obtidos foram armazenados em arquivos pessoais e exportados para as ferramentas *EndNote* (CLARIVATE ANALYTICS, 2019) e *Rayyan* (OUZZANI *et al.*, 2016), próprias para o gerenciamento de referências.

3.3 Seleção dos estudos

Com os resultados obtidos pela busca, a etapa de seleção por título e resumo foi iniciada. Essa etapa foi executada por dois pesquisadores de forma independente e de modo cegado. Em seguida, os conflitos existentes foram resolvidos após a obtenção de consenso entre os revisores.

A próxima etapa foi a seleção dos estudos por leitura na íntegra. Essa etapa também foi realizada em dupla de forma independente, de modo cegado, com discussão e consenso sobre as discordâncias.

Na seleção, foi utilizado o *software Rayyan*, que permite a realização do trabalho de forma cega e independente pela dupla de revisores (OUZZANI *et al.*, 2016).

3.4 Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores de forma independente a partir de um formulário em planilha *Microsoft Office Excel*, previamente elaborado.

As informações extraídas dos artigos selecionados incluíram autor e ano de publicação, sigla do estudo e localidade. As variáveis coletadas incluem: local, tipo de desenho de estudo (fase do ECR), os critérios de inclusão e exclusão, o número de participantes, intervenções, média de idade, sexo dos pacientes, o tempo de acompanhamento, os desfechos, formas de medição e resultados obtidos.

3.5 Avaliação do risco de viés

A ferramenta *Risk of Bias*, versão 2.0, da *Cochrane*, própria para ECR, foi utilizada para avaliação do risco de viés dos estudos (STERNE *et al.*, 2019). A etapa de avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por uma dupla de pesquisadores e as divergências discutidas para obtenção de consenso. Para a avaliação da qualidade das evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADEpro) (GRADEpro, 2022).

4. RESULTADOS

4.1 Artigo

Eficácia e Segurança do Blinatumomabe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda: Revisão Sistemática da Literatura

Efficacy and Safety of Blinatumumab in the Treatment of Acute Lymphoid Leukemia: Systematic Review of Literature

Eficacia y Seguridad de Blinatumumab en el Tratamiento de la Leucemia Linfóide:
Revisión Sistemática de la Literatura

Renan do Nascimento Gonçalves¹; Laura Augusta Barufaldi²; Aline do Nascimento³, Raphael Duarte Chança⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: As opções de tratamento convencionais para a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) são a quimioterapia, transfusão de sangue e o transplante de medula óssea. O blinatumomabe é uma nova forma de tratamento que utiliza a tecnologia de um anticorpo biespecífico para o combate da LLA. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e a segurança do blinatumomabe para tratamento de pacientes com LLA através de uma revisão sistemática. **MÉTODO:** Os estudos sobre a temática foram pesquisados nas bases de dados *Cochrane*, *Embase*, *LILACS* e *PubMed*. Foram utilizadas as ferramentas *Rayyan* e *EndNote* para o gerenciamento de referências. As etapas de seleção, extração e avaliação da qualidade foram conduzidas em dupla e as divergências foram resolvidas por consenso. A qualidade das evidências obtidas e o risco de viés foram avaliados com as ferramentas *GRADE* e *RoB 2* da *Cochrane*. **RESULTADOS:** Foram incluídos para análise cinco artigos científicos referentes a três ensaios clínicos randomizados multicêntricos e internacionais. Os resultados relacionados à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos foram superiores no grupo blinatumomabe. A análise de risco de viés mostrou algumas preocupações, principalmente devido ao cegamento dos participantes, o que também determinou que o grau de certeza das evidências fosse classificado como moderado. **CONCLUSÃO:** Aumento da sobrevida e menor taxa de eventos adversos foram observados para o grupo blinatumomabe, sugerindo que o blinatumomabe é mais eficaz e seguro quando comparado à quimioterapia convencional para tratamento da LLA.

Palavras chave: leucemia linfoblástica aguda; blinatumomabe; avaliação de tecnologias em saúde.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The conventional treatment options for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) are chemotherapy, blood transfusion, and bone marrow transplantation. Blinatumomab is a new form of treatment that uses bispecific antibody technology to combat ALL. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of blinatumomab for the treatment of patients with ALL through a systematic review. **METHOD:** Studies on the subject were searched in the *Cochrane*, *Embase*, *LILACS* and *PubMed* databases. *Rayyan* and *EndNote*

tools were used for managing references. The selection, extraction and quality assessment steps were carried out in pairs and disagreements were resolved by consensus. The quality of the evidence obtained and the risk of bias were assessed using the Cochrane GRADE and RoB 2 tools. **RESULTS:** Five scientific articles referring to three multicenter and international randomized clinical trials were included for analysis. The results related to overall survival, progression-free survival and adverse events were superior in the blinatumomab group. The risk of bias analysis showed some concerns, mainly due to the blinding of the participants, which also determined that the degree of certainty of the evidence was classified as moderate. **CONCLUSION:** Increased survival and lower rate of adverse events were observed for the blinatumomab group, suggesting that blinatumomab is more effective and safer when compared to conventional chemotherapy for the treatment of ALL.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; blinatumomab; health technology assessment.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las opciones de tratamiento convencionales para la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) son la quimioterapia, la transfusión de sangre y el trasplante de médula ósea. Blinatumomab es una nueva forma de tratamiento que utiliza tecnología de anticuerpos biespecíficos para combatir la ALL. **OBJETIVO:** Evaluar la eficacia y seguridad de blinatumomab para el tratamiento de pacientes con LLA a través de una revisión sistemática. **MÉTODO:** Se buscaron estudios sobre el tema en las bases de datos Cochrane, Embase, LILACS y PubMed. Para la gestión de referencias se utilizaron las herramientas Rayyan y EndNote. Los pasos de selección, extracción y evaluación de la calidad se realizaron por parejas y los desacuerdos se resolvieron por consenso. La calidad de la evidencia obtenida y el riesgo de sesgo se evaluaron mediante las herramientas Cochrane GRADE y RoB 2. **RESULTADOS:** Se incluyeron para el análisis cinco artículos científicos referentes a tres ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos e internacionales. Los resultados relacionados con la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y los eventos adversos fueron superiores en el grupo de blinatumomab. El análisis de riesgo de sesgo mostró algunas preocupaciones, principalmente por el cegamiento de los participantes, lo que también determinó que el grado de certeza de la evidencia fuera clasificado como moderado. **CONCLUSIÓN:** Se observó una mayor supervivencia y una menor tasa de eventos adversos para el grupo de blinatumomab, lo que sugiere que blinatumomab es más eficaz y más seguro en comparación con la quimioterapia convencional para el tratamiento de la LLA.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, blinatumumab, evaluación de tecnologías sanitarias.

1Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer (PPGCan) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: renan.nascimento@farmacia.ufjf.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4184-0220>

2-4Divisão de Avaliação de Tecnologias em Saúde (DATS/INCA). E-mails: laura.barufaldi@inca.gov.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-9040-4399>; aline.nascimento@inca.gov.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-8801-6012>; E-mail: raphael_chanca@yahoo.com.br. Orcid iD: [http:// orcid.org/0000-0002-1023-245X](http://orcid.org/0000-0002-1023-245X).

Endereço para correspondência: Renan do Nascimento Gonçalves. Rua Vanor Lauro de Mello, 47 N, AP 14, Módulo 1, Juína – MT.

INTRODUÇÃO

Denominam-se displasia, hiperplasia e metaplasia os tipos de crescimento celular, que são respostas controladas ao estímulo que os tecidos estão sendo submetidos. Quando essa resposta ocorre de maneira desordenada e não se reverte ao término do estímulo, temos o tipo celular que chamamos de neoplasia¹. As neoplasias constituem centenas de doenças que comprometem a fisiologia do organismo humano. Dentre as neoplasias que acometem o tecido sanguíneo, as leucemias são uma das mais conhecidas, tendo em vista sua elevada incidência em todo mundo e a importância da detecção e do tratamento precoce².

As leucemias são doenças clonais dos linfócitos e têm como mecanismo fisiopatológico a ocorrência de alterações genéticas na célula tronco hematopoiética ou progenitora³. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), existem mais de 12 tipos de leucemia, sendo que as principais são leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfoblástica crônica (LLC) e linfoblástica aguda (LLA)⁴.

Nas leucemias agudas ocorre uma interrupção na maturação das células hematopoiéticas e, assim, as células primitivas não se desenvolvem, permanecendo em sua forma blástica. As células imaturas seguem por um processo de proliferação clonal e se acumulam no tecido sanguíneo⁵.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, as leucemias ocupam o 13º lugar entre os cânceres mais incidentes mundialmente, com 437.033 casos novos. Com relação à mortalidade, foram 309.006 óbitos, o que representou 3,5% para todas as localizações⁶.

No Brasil, o INCA estimou para cada ano do triênio 2023-2025, 6.250 casos novos de todas as leucemias em homens e 5.290 em mulheres, totalizando 11.540 casos. Estes valores representam um risco estimado de 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 casos novos para cada 100 mil mulheres⁴.

As opções de tratamento convencionais para a LLA são a quimioterapia, transfusão de sangue, transplante de medula óssea e também terapias alvo, por meio dos inibidores da tirosina quinase (mesilato de imatinibe, nilotinibe e dasatinibe), caso o paciente apresente o cromossomo *Philadelphia*⁵.

O cenário do tratamento do câncer vem mudando consideravelmente nas últimas décadas, sendo inovadoras terapias celulares menos citotóxicas comparadas às quimioterapias clássicas⁸. Nesse contexto, o blinatumomabe foi desenvolvido pela indústria farmacêutica para que a doença seja combatida por meio de um anticorpo biespecífico¹¹. A indicação atual para o uso do medicamento se baseia no tratamento de pacientes com LLA de linhagem B recidivada e também para o tratamento de adultos com LLA de células B com doença residual mínima (DRM) positiva, que já atingiram remissão completa¹². O blinatumomabe promove a formação de uma sinapse citolítica entre a célula tumoral e a célula T, que, por sua vez, irá liberar enzimas proteolíticas para eliminar tanto as células tumorais em proliferação quanto as que estão em repouso. Após a destruição das células B-alvo, a mesma molécula do fármaco fica disponível para a identificação de outras células B malignas, iniciando novamente o processo de indução de morte celular¹². A ligação de blinatumomabe à célula T ativa as vias de sinalização responsáveis por induzir a proliferação celular e, dessa forma, aumenta o número de células T circulantes capazes de se ligar às células B malignas¹³.

Diante dos possíveis benefícios que essa tecnologia apresenta no tratamento de pacientes com LLA cromossomo *Philadelphia* positivos pretende-se investigar, nesta revisão sistemática, a eficácia e a segurança do blinatumomabe para tratamento de pacientes com LLA em população pediátrica e adulta.

MÉTODOS

Essa revisão se fundamenta na versão mais atualizada das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados e segue as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁴. Trata-se de uma revisão

sistemática da literatura, registrada pelo número CRD42022327491 na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*¹⁵.

A pergunta de pesquisa que norteia este trabalho é: o blinatumomabe é mais eficaz e seguro em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda quando comparado com o tratamento quimioterápico padrão? Pauta-se no acrônimo PICOS, conforme Quadro 1^(a):

Quadro 1^(a). Definição do acrônimo e definições do acrônimo PICOS

Acrônimo	Definição
P: População	Pacientes adultos e pediátricos portadores LLA
I: Intervenção	Blinatumomabe
C: Comparador	Quimioterapia padrão
O: <i>Outcome</i>	Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Global (SG), Taxa de Resposta, Qualidade de Vida e Eventos Adversos
S: <i>Study Design</i>	Ensaio Clínicos Randomizados

Foram incluídos estudos que atenderam ao acrônimo PICOS, ou seja, ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes com LLA, que tinham blinatumomabe como intervenção e quimioterapia como comparador. Não foram incluídos outros desenhos de estudo, como artigos de opinião e editoriais, além das publicações que não disponibilizaram todos os dados necessários, como resumos de congresso. Não houve restrição quanto ao período em que os estudos foram realizados, nem quanto à idade da população de estudo. Também não houve restrição de idiomas dos estudos publicados.

As buscas de estudos foram realizadas nas seguintes bases: *Medline* (via *PubMed*), *Embase*, *Lilacs* e *Cochrane*, utilizando, palavras chaves e descritores controlados, em português e inglês, específicos para cada plataforma. Foram consideradas as singularidades de cada base de dados.

Os resultados obtidos foram armazenados em arquivos pessoais e exportados para as ferramentas *EndNote*¹⁶ para o gerenciamento de referências e *Rayyan*¹⁷ para seleção dos estudos. A etapa de seleção por leitura de títulos e resumos foi executada por dois pesquisadores de forma independente. Em seguida, os conflitos existentes foram resolvidos após a obtenção de consenso entre os revisores.

A etapa de seleção dos estudos e extração dos dados foram executadas em dupla e de forma independente, com discussão e consenso sobre as discordâncias. A etapa de extração dos dados ocorreu a partir de um formulário em planilha *Microsoft Office Excel*, previamente elaborado.

As informações extraídas dos artigos selecionados incluíram autor e ano de publicação, sigla do estudo e localidade. As variáveis coletadas foram: local, tipo de desenho de estudo, os critérios de inclusão e exclusão, o número de participantes, intervenções, média de idade, sexo dos pacientes, o tempo de acompanhamento, os desfechos, formas de medição e resultados obtidos.

A ferramenta *Risk of Bias*, versão 2.0, da *Cochrane*¹⁸, foi utilizada para avaliação do risco de viés dos estudos. Esta etapa também foi realizada de forma independente por uma dupla de pesquisadores e as divergências discutidas para obtenção de consenso. Para avaliar a qualidade das evidências, foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADEpro)*¹⁹.

RESULTADOS

Como produto da estratégia de busca elaborada, 274 estudos foram identificados nas bases de dados eletrônicas, os quais foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Destes, apenas cinco estavam adequados aos critérios de inclusão e foram eleitos para o estudo²⁰⁻²⁴. A Figura 1^(a) descreve o processo de seleção das publicações incluídas nessa revisão.

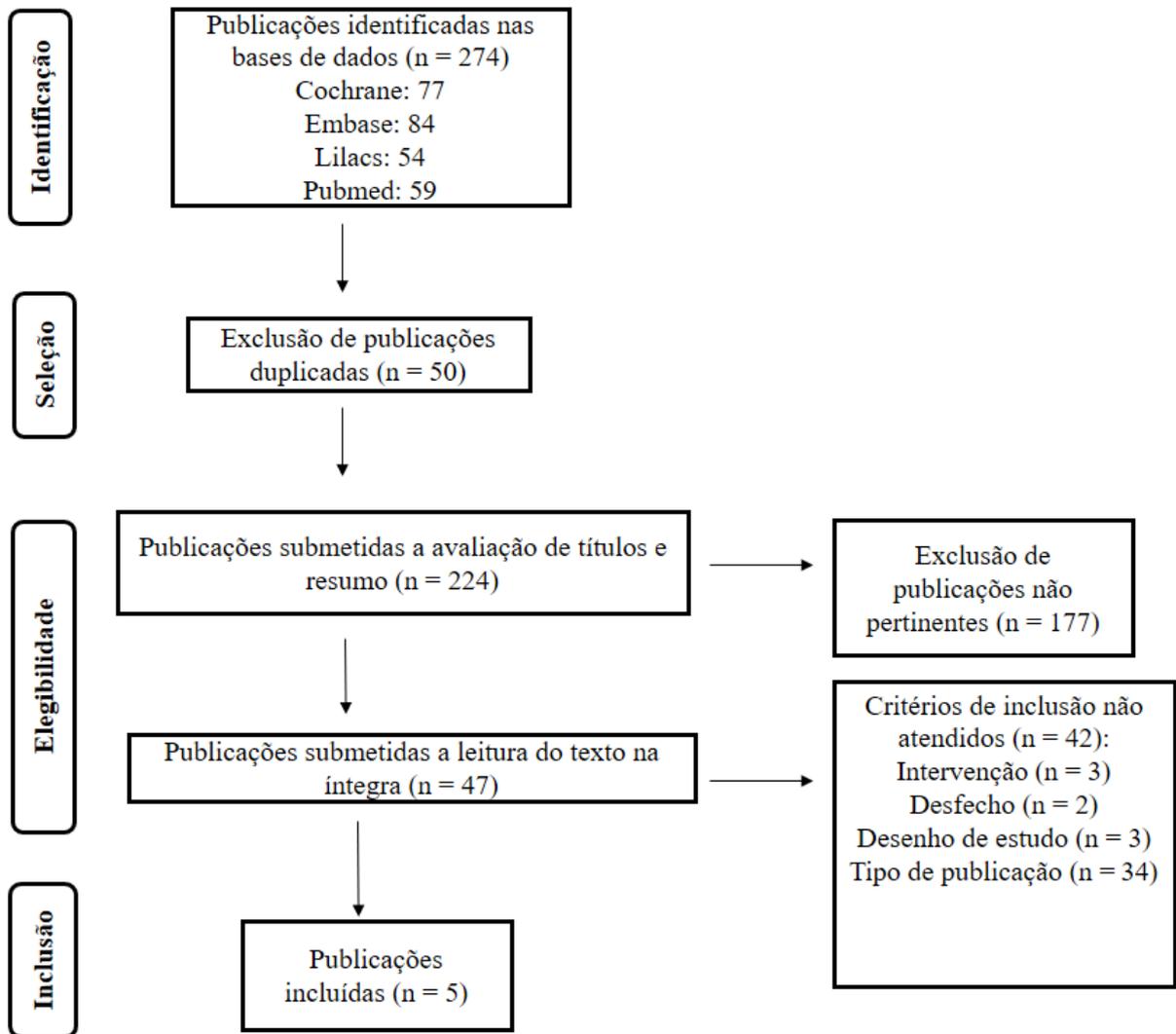


Figura 1^(a): Fluxograma PRISMA representativo do processo de identificação, seleção e elegibilidade dos estudos.

Foram identificados estudos publicados a partir do ano 2001. Destes, foram selecionados cinco, sendo um publicado no ano de 2017, dois em 2018 e dois em 2021.

Três desses estudos tratam-se de ensaios clínicos randomizados de fase 3, e dois deles são artigos científicos referentes a um desses ensaios clínicos.

Os resultados obtidos após o processo de seleção dos estudos estão sintetizados no Quadro 2.

Quadro 2. Principais achados dos estudos selecionados.

Autor / Ano	Local	População	Número de participantes	Desfechos e Principais achados
Brown et al., 2021.	Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia	Crianças, jovens e adultos com primeira recaída de LLA de células B	208	<p>SLP: 54,4% dos pacientes do grupo blinatumomabe vs 39% para o grupo QT convencional (HR de 0,70 [IC95%, 0,47-1,03]) não apresentaram progressão da doença por 2 anos, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa</p> <p>SG: 71,3% para o grupo blinatumomabe vs 58,4% para o grupo QT (Razão de risco de 0,62 [IC95%, 0,39-0,98]), ou seja, em dois anos, a sobrevida global foi maior no grupo blinatumomabe.</p> <p>EAs: Ciclo 1: 76% no grupo blinatumomabe e 91% no grupo QT; Ciclo 2: 56% no grupo blinatumomabe e 84% no grupo QT. Eventos adversos foram mais frequentes em pacientes que receberam a QT convencional.</p>
Kantarijian et al., 2017.	101 centros em 21 países	Adolescentes e adultos previamente tratados para LLA de células B	405	<p>SLP: 31% dos pacientes do grupo blinatumomabe vs 12% para o grupo QT convencional (HR de 0,55 [IC95%, 0,43-0,71]) não apresentaram progressão da doença por 6 meses.</p> <p>SG: Mediana de 7,7 meses no grupo blinatumomabe; no grupo QT foi de 4 meses (HR, 0,71; 95% IC, 0,55 a 0,93; P = 0,01);</p> <p>EAs: EA de grau 3 ou superior foram relatados em 87% dos pacientes no grupo de blinatumomabe e em 92% dos pacientes do grupo de QT.</p>

Autor / Ano	Local	População	Número de participantes	Desfechos e Principais achados
Locatelli et al., 2021.	47 centros em 13 países	Crianças e adolescentes com alto risco de recaída de LLA de células B	105	<p>SLP: A taxa de risco de sobrevivência livre de eventos foi de 0,33 (IC 95%, 0,18-0,61) a favor do blinatumomabe (modelo de risco proporcional estratificado de Cox). Os autores utilizaram também a estimativa de Kaplan-Meier, resultando em 66,2% (IC de 95%), no grupo de blinatumomabe e 27,1% (IC de 95%) no grupo QT, em 24 meses.</p> <p>SG: HR foi de 0,43 (IC de 95%, variando de 0,18-1,01);</p> <p>EAs: 24,1% para o grupo blinatumomabe vs 43,1%, no grupo QT, e a incidência de eventos adversos maior ou igual ao grau 3 foi 57,4% para o grupo blinatumomabe e 82,4% para o grupo QT convencional.</p>
Stein et al., 2018.	101 centros em 21 países	Adolescentes e idosos de 18 a 80 anos	376	<p>EAs: as taxas de incidência relativa de qualquer grau foram maiores no braço blinatumomabe em comparação com QT para SLC (16% vs 0%), eventos neurológicos (61% vs 50%) e síndrome de lise tumoral (4% vs 1%), mas foram menores para citopenias (60% vs 72%). Distúrbios gastrointestinais: 56% para o grupo blinatumomabe vs 80% para o grupo QT. EAs de grau 3: 87% para o grupo blinatumomabe vs 92% para o grupo QT; Infecções: 34% para o grupo blinatumomabe vs 52% para o grupo QT; SLC: 5% no grupo blinatumomabe, sem ocorrência (0%) para o grupo QT.</p>
Topp et al., 2018	101 centros em 21 países	Adultos	247	<p>QV: Em geral, os pacientes que receberam blinatumomabe (n = 152) relataram melhor QVRS pós-tratamento em todas as subescalas QLQ-C30, com base na alteração média descritiva da linha de base, do que aqueles que receberam quimioterapia (n = 95).</p> <p>As razões de risco para tempo até a deterioração (TTD) de 10 pontos da linha de base na QVRS ou morte variaram de 0,42 a 0,81 em favor de blinatumomabe, com os limites superiores do intervalo de confiança de 95% < 1,0 em todas as medidas, exceto insônia, funcionamento e dificuldades financeiras;</p>

Legenda: SLP = Sobrevida Livre de Progressão; SG = Sobrevida Global; EAs = Eventos Adversos; QT = Quimioterapia; IC = Intervalo de Confiança; HR = *hazard ratio* (razão das taxas de risco); VS = versus (“contra”); SLC = Síndrome de Liberação de Citocinas; TTD: tempo até a deterioração; QV: Qualidade de Vida; QVRS: Qualidade de Vida Relacionada à Saúde.

No estudo de Brown *et al.* (2021), 208 pacientes com idade de 1 a 30 anos foram randomizados para receber quimioterapia de reindução de 4 semanas, seguido por 2 ciclos de blinatumomabe (n = 105), ou quimioterapia de reindução de 4 semanas, seguido por 2 ciclos de quimioterapia multiagente (n = 103). Kantarjian e colaboradores, em 2017, randomizaram 405 adolescentes e adultos com LLA para receber blinatumomabe ou quimioterapia convencional. Os desfechos analisados também foram SG, SLP e EAs.

Crianças e adolescentes de 1 a 17 anos de 47 centros de oncologia em 13 países fizeram parte da amostra do ensaio clínico de Locatelli e colaboradores em 2021. Um total de 105 indivíduos foram randomizados para receber blinatumomabe ou quimioterapia padrão. O desfecho primário foi a sobrevida livre de eventos (recidiva, morte, segunda malignidade ou falha em atingir a remissão completa). Outro desfecho importante foi a sobrevida global. Remissão residual mínima da doença e incidência de eventos adversos também foram avaliados.

Além dos ensaios clínicos supracitados, fizeram parte desta revisão sistemática os artigos de Stein *et al.*, 2018 e Topp *et al.*, 2018, provenientes do estudo TOWER de Kantarjian, 2017. Em ambos os artigos, os pacientes foram randomizados para receber quimioterapia padrão ou blinatumomabe. Conforme descrito no Quadro 2, os resultados desses estudos também apontaram vantagens no uso do blinatumomabe em comparação à quimioterapia.

Ainda para o primeiro domínio, o estudo de Topp *et al.*, 2018, foi classificado como “algumas preocupações” para o risco de viés por fatores relacionados ao cegamento dos participantes.

O desfecho a partir da avaliação do risco de viés para o estudo de Locatelli *et al.*, 2021, também foi avaliado com “algumas preocupações”. Para a análise de sobrevida global, o risco de viés foi classificado como baixo. Para o terceiro, quarto e quinto domínios avaliados, o estudo de Locatelli *et al.*, 2021 também apontou risco de viés, resultado semelhante ao observado no estudo de Stein *et al.*, 2018.

A Figura 2 mostra o resultado obtido após análise do risco de viés utilizando a ferramenta *Rob 2* da *Cochrane*.

<u>Estudos</u>	<u>Desfechos</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>
Brown et al, 2021	Sobrevida Global	-	+	+	+	+	!
	Sobrevida Livre de Progressão	-	+	+	+	+	!
	Eventos Adversos	-	+	+	+	+	!
Kantarjian et al, 2017	Sobrevida Global	+	+	+	+	+	+
	SLP	+	+	+	+	+	+
	Eventos Adversos	+	+	+	+	+	+
Locetelli et al, 2021	Sobrevida Global	+	+	+	+	+	+
	Sobrevida Livre de Progressão	+	!	+	!	!	!
	Eventos Adversos	+	!	!	!	!	!
Topp et al, 2018	Qualidade de Vida	!	!	+	+	+	!
Stein et al, 2018	Eventos Adversos	+	!	+	!	+	!

LEGENDA:

- Baixo risco
- Algumas preocupações
- Alto risco

D1 Viés decorrente do processo de randomização

D2 Viés devido a desvios da intervenção pretendida

D3 Viés devido a dados de resultados ausentes

D4 Viés na medição dos resultados

D5 Viés na seleção do resultado relatado

Figura 2^(a): Classificação geral do risco de viés dos estudos a partir da ferramenta *RoB 2* da *Cochrane*.

Quadro 3. GRADE para avaliação da qualidade dos estudos. Conclusões após análise dos desfechos: Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão, Eventos Adversos e Qualidade de Vida.

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida Global (seguimento: variação de 11,7 meses para 34,8 meses – avaliado com HR									
3 ²⁰⁻²²	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave ^c	nenhum	BROWN <i>et al.</i> , 2021: 208 indivíduos participaram desse estudo. Esse desfecho foi avaliado para 135 pacientes, resultando em uma SG de 71,3% (n=75) para o grupo blinatumomabe e 58,4% (n=60) para o grupo QT padrão. Tempo definido: 24 meses. HR = 0,62. IC (95%) = 0,39 - 0,98.	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
							KANTARIJIAN <i>et al.</i> , 2017: 405 indivíduos participaram desse estudo. Esse desfecho foi avaliado para 100 pacientes, resultando em uma SG de 31% (n=84) para o grupo blinatumomabe 12% (n=16) para o grupo QT padrão. Tempo definido: 6 meses. HR = 0,71. IC (95%) = 0,18-1,01.	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
							LOCATELLI <i>et al.</i> , 2021:105 indivíduos participaram desse estudo. Esse desfecho foi avaliado para 24 pacientes, resultando em uma SG de 85,2% (n=8)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							para o grupo blinatumomabe e 70,4% (n=16) para o grupo QT padrão. Tempo definido: 19,5 meses. HR = 0,43. IC (95%) = 0,18-1,01.		
Sobrevida Livre de Progressão (seguimento: variação de 7,8 meses a 24 meses; avaliado com: tempo desde a randomização até a falha do tratamento)									
3 ²⁰⁻²²	ensaios clínicos randomizados	não grave ^e	não grave ^f	não grave ^c	não grave ^g	nenhum	BROWN <i>et al.</i> , 2021: a taxa de sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 54,4% para o blinatumomabe grupo vs 39,0% para o grupo de quimioterapia (taxa de risco para progressão da doença ou mortalidade = 0,70 [IC 95%, 0,47-1,03]);	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
							KANTARIJIAN <i>et al.</i> , 2017: as estimativas de 6 meses foram de 31% no blinatumomabe e 12% no grupo de quimioterapia, e a razão de risco para uma recaída após atingir uma remissão completa com tratamento completo, parcial ou incompleto recuperação hematológica, ou morte, foi de 0,55 (95% CI, 0,43 a 0,71; P <0,001).	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 ²⁴	ensaios clínicos randomizados	não grave ⁱ	não grave ⁱ	não grave ^c	não grave	nenhum	Os pacientes não eram cegados (<i>open-label treatment</i>) nos estudos de Locatelli <i>et al.</i> , 2021, Stein <i>et al.</i> , 2018 e Kantarijan <i>et al.</i> , 2017, os grupos tinham conhecimento do que iriam receber. Para Em Brown, apenas os pesquisadores sabiam a alocação dos grupos.	⊕⊕⊕○ Moderada	

EXPLICAÇÕES:

a: Dúvida em relação ao processo de randomização e cegamento, entretanto cegamento pouco importante para o desfecho avaliado.

b: Sendo o estudo aberto, a avaliação da qualidade de vida pode ser influenciada pelo conhecimento do grupo tratamento.

c: não houve incoerência na seleção, visto que o “P” do nosso PICO abrange pacientes adultos e pediátricos com LLA.

d: Largos intervalos de confiança. Estudo de Locatelli *et al.* 2021, inclusive, apresentando resultado não significativo ($p=1$).

e: não aleatoriedade da alocação dos participantes pode ter favorecido os participantes que receberam blinatumomabe. Nesse caso, o não cegamento pode influenciar o resultado.

f: o desfecho SG teve seu efeito avaliado para a mesma direção em ambos os estudos, todos favorecendo o blinatumomabe.

g: Largos intervalos de confiança

h: Embora os resultados para EAs terem sido apresentados de maneira distintas, não houve conflito entre os resultados dos estudos, todos apontando melhores resultados de EAs para os grupos que receberam blinatumomabe.

i: Formas distintas de descrever os EAs.

j: Dúvidas no processo de randomização. Cegamento dos participantes.

k: Sem inconsistência na descrição dos EAs.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática apresenta os principais desfechos de cinco artigos provenientes de ensaios três clínicos randomizados de fase 3. Conforme esperado, não haveria um grande número de publicações sobre o blinatumomabe, por se tratar de uma tecnologia relativamente nova, visto que apenas no ano 2014 o medicamento foi aprovado no escopo de opções para manejo da LLA²⁵.

Analisando as referências que compõem a presente revisão sistemática, observa-se que a eficácia e a segurança do blinatumomabe para tratamento da leucemia linfóide aguda se baseia nos principais desfechos normalmente enfatizados para tumores hematológicos, que são: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos. Vale ressaltar que a definição de segurança de um medicamento é relativa e diversos fatores estão envolvidos nesse conceito, portanto as conclusões apontadas após as análises, consideram a margem terapêutica

de um medicamento, isto é, a dose eficaz habitual e a dose que produz efeitos colaterais graves ou de risco à vida²⁶. Os estudos analisados pelos autores tiveram uma boa classificação na escala de riscos de viés, porém, as heterogeneidades, principalmente em relação à população estudada e algumas particularidades referentes à condução dos estudos, devem ser pontuadas. Devido a essa heterogeneidade, não foi executada uma metanálise dos dados obtidos, visto que a população estudada em cada estudo eleito se difere uma da outra, principalmente, quanto à faixa etária.

Conforme apontado no Quadro 2, os resultados obtidos pelo estudo de Brown e colaboradores (2021) favoreceram o uso do blinatumomabe para a população estudada. O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença e o desfecho secundário foi a sobrevida global, ambos desde o momento da randomização. Também foram avaliados eventos adversos, e os achados apontam vantagens para o uso do blinatumomabe.

O ECR de Kantarijian e colaboradores (2019) trata-se do estudo TOWER, o qual subsidiou a aprovação do blinatumomabe para tratamento de recidiva de LLA proveniente de células B. Os resultados corroboram com os achados de Brown e colaboradores, 2021, fortalecendo a hipótese de que o blinatumomabe possui benefícios superiores à quimioterapia convencional empregada para blinatumomabe.

Conforme já observado em outras literaturas, o blinatumomabe se mostrou superior em relação ao tratamento convencional também no ensaio clínico de Locatelli e colaboradores (2021), visto que os pacientes do grupo intervenção, apresentaram melhores respostas aos desfechos analisados.

O estudo de Stein e colaboradores e o de Topp e colaboradores, ambos de 2018, foram selecionados em coerência com a pergunta de pesquisa, visto que estão sendo avaliadas a eficácia e a segurança de uma tecnologia, foram eleitos dois estudos que tivessem como foco principal os desfechos qualidade de vida e eventos adversos, respectivamente. Embora os achados de Stein e colaboradores apontarem maiores eventos adversos para o braço blinatumomabe, os resultados apoiam ainda mais o papel do blinatumomabe como uma opção de tratamento eficaz e bem tolerada para pacientes LLA, visto que os pacientes que receberam blinatumomabe mostraram uma diminuição notável nas taxas de EAs conforme o tratamento progredia e os tipos de EAs observados foram consistentes com os relatados por outros autores para o blinatumomabe.

Embora os desfechos avaliados serem pouco influenciáveis, quando se trata da comparação de duas tecnologias, é esperado que o processo de randomização ocorra de forma aleatória e a que todo esse processo seja explicitado, como ocorreu no estudo de Kantarijian e

colaboradores (2017). Por essa razão, para todos os desfechos foi considerado um alto risco de viés para o estudo de Brown. Apesar disso, as características basais dos participantes do estudo apresentadas apontam para um equilíbrio em termos das características fisiopatológicas da amostra estudada, sendo assim, o par de analistas definiu em consenso que a classificação final do risco de viés para esses estudos fosse apenas como “algumas preocupações”.

Analisando o estudo de Topp e colaboradores (2018), em especial o primeiro domínio, que avalia vieses provenientes do processo de randomização, algumas preocupações foram pontuadas, visto que esses autores avaliaram a qualidade de vida dos pacientes tratados com quimioterapia padrão ou blinatumomabe, e o não cegamento pode impactar nesse desfecho.

Dados referentes ao cegamento dos participantes da pesquisa não foram mencionados na publicação de Locatelli *et al.*, 2021, logo, foi considerado que não houve cegamento, então o risco de viés global ficou classificado como algumas preocupações devido aos desfechos de sobrevida livre de progressão e eventos adversos. Para o desfecho sobrevida global, o risco de viés foi classificado como baixo, pois o cegamento ou não dos participantes do estudo ou cuidadores não pode impactar no desfecho (morte) analisado.

A ausência de informações relacionadas ao cegamento também evidenciou um viés no estudo de Locatelli *et al.*, 2021, para o terceiro domínio, que avalia vieses relacionados a dados ausentes. O quarto e o quinto domínio avaliado também diminuíram a pontuação desse estudo, pela ausência de informações relacionados ao cegamento dos participantes.

O estudo de Stein *et al.*, 2018, também teve sua classificação geral de risco de viés como algumas preocupações. Esse estudo teve como foco a avaliação dos eventos adversos comparando o blinatumomabe com a quimioterapia convencional. O fato de o estudo ter sido aberto, as reações adversas relacionadas ao trato gastrointestinal e eventos neurológicos como insônia, por exemplo, podem ser influenciadas pelo não cegamento de ambos os grupos participantes do estudo.

Conforme resultados observados na figura obtida pela ferramenta RoB2, após análise por pesquisadores independente e obtenção de consenso, o primeiro domínio avaliado evidenciou um baixo risco de viés para a maioria dos estudos. Tal fato excetua-se para o estudo de Brown *et al.*, 2021, que na explanação da sequência de alocação dos participantes da pesquisa, definiu o grupo intervenção e o grupo controle com base nas características de risco de cada paciente, ou seja, os pesquisadores sabiam qual grupo iria receber cada tratamento e podem ter tendenciado a randomização para que os indivíduos com menores chances de apresentarem os desfechos analisados, recebessem a intervenção com o blinatumomabe.

A avaliação da qualidade das evidências por meio da ferramenta GRADE considerou processos críticos na condução de um ensaio clínico e, de maneira geral, todos os estudos apoiam o uso do blinatumomabe quando comparado com a quimioterapia convencional, com qualidade de evidência moderada, devido a fatores relacionados, principalmente, ao processo de randomização e cegamento dos participantes nos estudos. Da mesma forma que foi pontuado para a análise de risco de viés pela RoB2, o processo de randomização ou cegamento dos participantes teriam pouca ou nenhuma influência nos desfechos avaliados pelos autores. Além disso, as características basais dos participantes apresentadas nos estudos não são discrepantes.

CONCLUSÃO

Com os achados desta revisão sistemática, pode-se observar o crescente avanço das tecnologias para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda, com menores eventos adversos para os pacientes, maior qualidade de vida e redução significativa no desfecho morte que ainda está acentuadamente presente nos cenários estatísticos apresentados por instituições de referência de informações sobre o câncer.

A análise dos estudos selecionados para esta revisão aponta diversos benefícios, como aumento da sobrevida, menores chances de insucesso terapêutico, eventos adversos graves serem menos frequentes e melhores resultados em qualidade de vida utilizando diferentes escalas para os pacientes tratados com o blinatumomabe, que muito além da diminuição da prevalência de óbitos por LLA, melhora a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa doença.

Contudo, cabe ressaltar que a análise de risco de viés e a avaliação da qualidade das evidências apontam alguns pontos falhos na execução dos estudos, como o cegamento dos participantes da pesquisa, que nem sempre foram informados, além da alocação dos participantes nos grupos que receberiam a terapia com blinatumomabe ou a quimioterapia convencional.

Assim, conclui-se que é de extrema importância os esforços atuais de atualização do tratamento da LLA em âmbito internacional e no SUS. Os resultados observados reforçam a hipótese de que seria interessante que os PCDTS e DDTs para LLA permitisse que a população adulta também se beneficiasse do uso do blinatumomabe, tendo em vista que a CONITEC já emitiu parecer favorável para a utilização da tecnologia para a população pediátrica.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) 6a edição revista e atualizada [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/livro_abc_6ed_0.pdf. Acesso em 20 de janeiro de 2023.
2. Mota T. Guia das leucemias [Internet]. Revista Online ABRALE. 2019. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/guia-das-leucemias/?q=revista-online/guia-das-leucemias/>. Acesso em 21 de fevereiro de 2023.
3. Tognon R, Nunes N de S, Castro FA de. Desregulação da apoptose em neoplasias mieloproliferativas crônicas. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4880398/>. Acesso em 20 de fevereiro de 2023.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em 22 de fevereiro de 2023.
5. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/leucemiamieloideaguda-adulto.pdf>. Acesso em 22 de janeiro de 2023.
6. Leukaemia [Internet]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>
7. Quais os tratamentos para a Leucemia Linfóide Aguda? [Internet]. ABRALE.. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lla/tratamentos/#1583784552697-b5464ca0-8ae1fb35-83e5e4f6-4203cd9c-df38>. Acesso em 21 de fevereiro de 2023.
8. Teachey DT, Hunger SP. Immunotherapy for ALL takes the world by storm. Nature Reviews Clinical Oncology. 2017;15(2):69–70.

9. Leucemias [Internet]. Abrale. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/>. Acesso em 20 de janeiro de 2023.
10. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(16):1507–17.
11. Yuraszeck T, Kasichayanula S, Benjamin J. Translation and Clinical Development of Bispecific T-cell Engaging Antibodies for Cancer Treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;101(5):634–45.
12. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Anvisa.gov.br. 2022 Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BLINCYTO>. Acesso em 20 de dezembro de 2022.
13. Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Experimental Cell Research*. 2011;317(9):1255–60.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *British Medical Journal* [Internet]. 2021 Mar 29;372(71):n71. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
15. PROSPERO [Internet]. York.ac.uk. 2019. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
16. EndNote. EndNote [Internet]. EndNote. 2017. Disponível em: <https://endnote.com/>. Acesso em setembro de 2021.
17. OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A.. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366(1):l4898.
19. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022. Disponível em: gradepro.org. Acesso em dezembro de 2022.
20. 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* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2021 Dec 14];325(9):833–42. Disponível em:

- <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2776879>. Acesso em 21 de fevereiro de 2023.
21. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017;376(9):836–47. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609783>. Acesso em 20 de fevereiro de 2023.
 22. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021;325(9):843–54. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776881>. Acesso em 22 de fevereiro de 2023.
 23. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advances*. 2018;2(13):1522–31.
 24. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood*. 2018;131(26):2906–14.
 25. Blincyto (blinatumomab) FDA Approval History [Internet]. *Drugs.com*. Disponível em: <https://www.drugs.com/history/blincyto.html>. Acesso em março de 2023.
 26. Lynch SS. Eficácia e segurança do medicamento [Internet]. *Manual MSD Versão Saúde para a Família*. Manuais MSD; 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/medicamentos/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-medicamentos/efic%C3%A1cia-e-seguran%C3%A7a-do-medicamento>. Acesso em 21 de fevereiro de 2023.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avanços no tratamento da leucemia linfoblástica aguda não apenas reduzem substancialmente os graves desfechos que esse tipo de neoplasia acarreta, como melhoram a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela doença. Conseqüentemente, o impacto financeiro relacionado aos gastos que as terapias convencionais normalmente apresentam, em

termos de toxicidade e necessidade de hospitalização relacionados a eventos adversos, devem ser evidenciados e são dignos de comparação com as novas tecnologias.

Assim, os achados desta revisão sistemática permitem concluir que os esforços para que novas tecnologias sejam incorporadas nos DDTs e PCDTs do sistema público de saúde brasileiro são sempre válidos, visto que beneficiam não apenas os dados estatísticos, como também permitem mais longevidade à pessoa com câncer, que pode passar o restante da sua vida com menos sofrimento.

O blinatumomabe apresentou benefícios consideráveis frente a quimioterapias padrões, principalmente em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos, fato que permitiu que a CONITEC fosse favorável à incorporação desse medicamento para o tratamento da LLA em crianças com doença recidivada.

Dessa forma, foram demonstradas a eficácia e a segurança do blinatumomabe, sendo assim, sugere-se que possibilidade de incorporação desse tratamento no SUS com indicação, também, para a população adulta seja avaliada.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABHH. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. *Blincyto (blinatumomabe) aprovado pela ANVISA para tratamento de pacientes adultos com LLA Ph+*. 2018. Disponível em: <<https://abhh.org.br/noticia/blincyto-blinatumomabe-recebe-aprovacao-da-anvisa-para-ampliacao-de-uso-em-pacientes-adultos-com-lla-de-linhagem-b-recidivada-ou-refrataria-com-cromossomo-philadelphia-positivo/>>. Acesso em: 22 fev. 2023.

ABRALE. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. *Revista Abrale Online: Quais os tratamentos para a Leucemia Linfóide Aguda?* 2021. Disponível em: <<https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lla/tratamentos/#1583784552697-b5464ca0-8ae1fb35-83e5e4f6-4203cd9c-df38>>. Acesso em 18 fev. 2022.

ABRALE. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. *Revista Abrale Online: Guia das Leucemias*. 2019. Disponível em: <<https://revista.abrale.org.br/guia-das-leucemias/?q=revista-online/guia-das-leucemias/>>. Acesso em 18 fev. 2023.

ABRALE. *Leucemias: saiba tudo sobre todos os tipos de Leucemias*. São Paulo, 2023. Disponível em: <<https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/>>. Acesso em: 20 fev.2023.

AMGEN. *Consultas – Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Bula do medicamento Blincyto® (blinatumomabe), 2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BLINCYTO>>. Acesso em 20 de janeiro de 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cosmetovigilância - Anvisa**. 2019. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5500803&_101_type=document>. Acesso em: 20 fev. 2022.

BRASIL. *CONITEC*. 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; Acesso em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/20210824_PORTARIA_CONJUNTA_11_LLA_PH_PEDIATRIA.pdf> 20 de fevereiro de 2023.

CASSADAY, R. D.. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. University of Washington School of Medicine. *Leukemia E Lymphoma Society*. Seattle, 2022.

CHENG, J.; KLAIRMONT, M. M.; CHOI, J. K. Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions. *Pediatr Blood Cancer*, 2019.

Clarivate Analytics. Disponível em: <<https://access.clarivate.com/login?app=endnote>>.

CONITEC. *Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco* Brasília/DF 2022. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220401_relatorio_cp_11_blinatumomabe_leucemia_linfoblástica_aguda.pdf>.

DEANGELO, D. J.; JABBOUR, E.; ADVANI, A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ B*, 2020.

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022. Disponível em: gradepr.org. Acesso em dezembro de 2022.

HUNGER, S. P.; SUNG, L. and HOWARD, S. C.. Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: a proposal. *Pediatr Blood Cancer*, 2009.

JABBOUR, E.; O'Brien, S.; KONOPLEVA, M.; KANTARIJIAN, H. Novos insights sobre a fisiopatologia e terapia da leucemia linfoblástica aguda do adulto . *Cancer*, 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Biologia celular e molecular*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

KANTARIJIAN, H. M.; DEANGELO, D. J; STELLJES, M, et al.. Inotuzumab ozogamicina versus terapia padrão para leucemia linfoblástica aguda . *N Engl J Med* , 2016.

LLACER, P. D.. Leucemia mielóide aguda no adulto. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: fundamentos e prática*. 1ª Reimp. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2004.p. 447-457.

Leukaemia. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>>.

Leucemias. Disponível em: <<https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/>>.

LOCATELLI, F. 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*, v. 325, n. 9, p. 843–854, 2 mar. 2021.

MAUDE, S. L.; FREY, N.; SHAW, P. A. et al.. Células T receptoras de antígenos quiméricos para remissões sustentadas em leucemia . *N Engl J Med*. 2014

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) 6ª edição revista e atualizada. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/livro_abc_6ed_0.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer (INCA). [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>.

MULLIGHAN, C. G. et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*, v. 446, n. 7137, p. 758–764, 7 mar. 2007.

NAGORSEN, D.; BAEUERLE, P. A. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Experimental Cell Research*, v. 317, n. 9, p. 1255–1260, maio 2011.

National Childhood Cancer Registry Explorer (*NCCR*Explorer*). Disponível em: <<https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/>>.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A... Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *British Medical Journal*, v. 372, n. 71, p. n71, 29 mar. 2021.

PAUL, S.; KANTARIJIAN, H.; JABOUR E.. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clinic*. Department of Leukemia, University of Texas Cancer Center, Houston, 2016.

PDQ. Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2022 Oct 27. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>>

PINHEIRO, M.; RIBEIRO, A.; GUIMARÃES. **Registro de medicamentos novos: principais agências reguladoras mundiais**. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_18_MYLENE_PINHEIRO.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2023.

PROSPERO. Disponível em: <<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>>.

RAFEI, H.; KANTARIJIAN, H. M.; JABBOUR, E. J.. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 2019.

RIBEIRO, R. Leucemia linfóide aguda na infância e adolescência. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R.. *Hematologia: fundamentos e prática*. 1ª Reimp. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2004.

SMITH, M. A.; ALTEKRUSE, S. F.; ADAMSON, P. C., et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, 2014.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, v. 366, n. 1, p. 14898, 2019.

TEACHEY, D. T.; FOME, S. P.. Leucemia linfoblástica aguda em 2017: a imunoterapia para LLA toma o mundo de assalto . *Nat Rev Clin Oncol*, 2018

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, v. 7, n. 6, p. e577, 30 jun. 2017.

TOGNON, R.; NUNES, N. DE S.; CASTRO, F. A. DE. Desregulação da apoptose em neoplasias mieloproliferativas crônicas. *Einstein* (São Paulo), v. 11, n. 4, p. 540–544, dez. 2013.

YURASZECK, S.; KASICHAYANULA, J. E.. Benjamin Translation and clinical development of bispecific T-cell engaging antibodies for cancer treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2017.

