

# Eficacia y Seguridad de Blinatumomab en el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda: Revisión Sistemática de la Literatura

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4482>

*Efficacy and Safety of Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Systematic Literature Review*

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

Renan do Nascimento Gonçalves<sup>1</sup>; Aline do Nascimento<sup>2</sup>; Raphael Duarte Chança<sup>3</sup>; Laura Augusta Barufaldi<sup>4</sup>

## 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 LLA. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de blinatumomab para el tratamiento de pacientes con LLA mediante 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. Las etapas 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 GRADE y RoB 2 de Cochrane. **Resultados:** Se incluyeron para el análisis cinco artículos científicos referentes a tres ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos e internacionales. Los resultados relacionados con la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión y los eventos adversos fueron superiores en el grupo de blinatumomab en comparación con la quimioterapia convencional. El análisis de riesgo de sesgo mostró algunas preocupaciones sobre los resultados de supervivencia libre de progresión y eventos adversos, principalmente debido al cegamiento de los participantes, lo que también determinó que el grado de certeza de la evidencia se clasificara 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 seguro en comparación con la quimioterapia convencional para el tratamiento de la LLA.

**Palabras clave:** Leucemia Bifenotípica Aguda, Anticuerpos Biespecíficos, Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Revisión.

## ABSTRACT

**Introduction:** The conventional treatment options for acute lymphoblastic leukemia (ALL) are chemotherapy, blood transfusion, and bone marrow transplant. Blinatumomab is a novel form of treatment that uses bispecific antibody technology to fight ALL. **Objective:** Systematic literature review to evaluate the efficacy and safety of blinatumomab for the treatment of patients with ALL. **Method:** Studies on the topic were searched in the Cochrane, Embase, LILACS and PubMed databases. The Rayyan and EndNote tools were used for reference management. The selection, extraction and quality assessment stages were conducted in pairs and disagreements were resolved by consensus. The quality of the evidence obtained and the risk of bias were assessed using Cochrane's GRADE and RoB 2 tools. **Results:** Five scientific articles referred 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 better in the blinatumomab group compared with conventional chemotherapy. The analysis of risk of bias raised some concerns for the progression-free survival and adverse events outcomes, mainly due to the blinding of 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 it is more effective and safer when compared to conventional chemotherapy for the treatment of ALL.

**Key words:** Leukemia, Biphenotypic, Acute; Antibodies, Bispecific; Technology Assessment, Biomedical; Review.

## RESUMO

**Introdução:** As opções de tratamento convencionais para leucemia linfoblástica aguda (LLA) são a quimioterapia, a transfusão de sangue e o transplante de medula óssea. O blinatumomabe é uma forma mais recente 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 por meio de uma revisão sistemática. **Método:** 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. 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, à sobrevida livre de progressão e a eventos adversos foram superiores no grupo blinatumomabe comparado com a quimioterapia convencional. A análise de risco de viés mostrou algumas preocupações para os desfechos sobrevida livre de progressão e eventos adversos, principalmente em razão do 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 medicamento é mais eficaz e seguro quando comparado à quimioterapia convencional para o tratamento da LLA.

**Palavras-chave:** Leucemia Aguda Bifenotípica; Anticorpos Biespecíficos; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Revisão.

<sup>1</sup>Hospital Municipal de Juína. Juína (MT), Brasil. E-mail: renan.nascimento@farmacia.ufjf.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4184-0220>

<sup>2,4</sup>Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev), Divisão de Avaliação de Tecnologias em Saúde (DATS). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: aline.nascimento@inca.gov.br; raphael.chanca@inca.gov.br; laura.barufaldi@inca.gov.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-8801-6012>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1023-245X>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-9040-4399>

**Dirección para correspondencia:** Laura Augusta Barufaldi. Rua Marquês de Pombal 125, 7º andar – Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20230-240. E-mail: laura.barufaldi@inca.gov.br



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

## INTRODUCCIÓN

Las displasias, hiperplasias y metaplasias son tipos de crecimiento celular, resultantes de respuestas controladas al estímulo al que los tejidos están siendo sometidos. Cuando esta respuesta se da de manera desordenada y no se revierte al final del estímulo, se tiene el tipo celular llamado neoplasia<sup>1</sup>. Las neoplasias están constituidas por centenares de enfermedades que comprometen la fisiología del organismo humano. Entre las que atacan al tejido sanguíneo, las leucemias son unas de las más conocidas, considerando su elevada incidencia en el mundo. De esta forma, la detección y el tratamiento temprano son de extrema importancia para un buen pronóstico del paciente que es acometido con esa enfermedad<sup>2</sup>.

Las leucemias son enfermedades clonales de los linfocitos y tienen como mecanismo fisiopatológico la ocurrencia de alteraciones genéticas en la célula madre hematopoyética o progenitora<sup>3</sup>. Según el Instituto Nacional del Cáncer (INCA)<sup>4</sup>, existen más de 12 tipos de leucemia, y las principales son leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfoblástica crónica (LLC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

En las leucemias agudas ocurre una interrupción en la maduración de las células hematopoyéticas y, así, las células primitivas no se desarrollan, permaneciendo en su forma blástica. Las células inmaduras continúan por un proceso de proliferación clonal y se acumulan en el tejido sanguíneo<sup>5</sup>.

Según datos de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer<sup>6</sup>, las leucemias ocupan el 13º lugar entre los cánceres más incidentes en el mundo, con 437 033 casos nuevos. Con relación a la mortalidad, hubo 309 006 decesos, lo que representó el 3,5% para todas las lugares.

En el Brasil, el INCA<sup>4</sup> estimó que habrá, en cada año del trienio 2023-2025, 6250 casos nuevos de todas las leucemias en hombres y 5290 en mujeres, totalizando 11 540 casos. Estos valores representan un riesgo estimado de 5,90 casos nuevos por cada 100 000 hombres y 4,78 casos nuevos por cada 100 000 mujeres. La LLA resulta de la proliferación clonal de precursores linfoides anormales en la médula ósea. Ocurre una transformación maligna y las células progenitoras linfoides proliferan en la médula ósea, sangre y lugares extramedulares<sup>7</sup>. Su principal característica consiste en las anomalías cromosómicas y genéticas involucradas en la diferenciación y proliferación de células precursoras linfoides<sup>8</sup>. Esta enfermedad puede darse en personas de cualquier edad, sin embargo, la incidencia es mayor en niños de dos a cinco años, disminuyendo en la adolescencia y en adultos jóvenes, pero ha crecido después de los 60 años<sup>7</sup>.

Las opciones de tratamiento convencionales para la LLA son la quimioterapia, transfusión de sangre, trasplante de médula ósea y también terapias objetivo, por medio de los inhibidores de la tirosina quinasa (mesilato de imatinib, nilotinib y dasatinib), en el caso de que el paciente presente el cromosoma Filadelfia<sup>5,9</sup>.

El escenario del tratamiento del cáncer viene mudando considerablemente en las últimas décadas, siendo las terapias celulares innovadoras menos citotóxicas comparadas con las quimioterapias clásicas<sup>10</sup>. En este contexto, el blinatumomab, un anticuerpo biespecífico<sup>11</sup>, fue desarrollado para el tratamiento de pacientes con LLA. Actualmente su registro en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) está indicado para el tratamiento de LLA de linaje B recidivada y para el tratamiento de adultos con LLA de células B con enfermedad residual mínima (DRM) positiva, que ya consiguieron la remisión completa<sup>12</sup>. El blinatumomab promueve la formación de una sinapsis citolítica entre la célula tumoral y la célula T, que, a su vez, liberará enzimas proteolíticas para eliminar tanto a las células tumorales en proliferación como a las que están en reposo. Después de la destrucción de las células B objetivo, la misma molécula del fármaco permanece disponible para la identificación de otras células B malignas, iniciando nuevamente el proceso de inducción de muerte celular<sup>11</sup>. La ligación de blinatumomab a la célula T activa las vías de señalización responsables por inducir la proliferación celular y, de esta forma, aumenta el número de células T circulantes capaces de enlazarse a las células B malignas<sup>13</sup>.

Frente a los posibles beneficios que esta tecnología presenta en el tratamiento de pacientes con LLA, el objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia y la seguridad del blinatumomab para el tratamiento de pacientes con LLA en población pediátrica y adulta.

## MÉTODO

Revisión sistemática de la literatura, registrada bajo el número CRD42022327491 en la plataforma International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)<sup>14</sup>. Esta se fundamenta en la versión más actualizada de las Directrices Metodológicas para Elaboración de Revisión Sistemática y Metaanálisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados<sup>15</sup> y sigue las recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>16</sup>.

La investigación se pauta en el acrónimo PICOS (Cuadro 1). La pregunta guía de este trabajo es: “¿Es el blinatumomab más eficaz y seguro en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en comparación con el tratamiento quimioterápico convencional?”

**Cuadro 1.** Definición del acrónimo PICOS

Acrónimo	Definición
<b>P:</b> Población	Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda
<b>I:</b> Intervención	Blinatumomab
<b>C:</b> Comparador	Quimioterapia convencional
<b>O:</b> Desenlace (outcome)	Sobrevida libre de progresión, sobrevida global, tasa de respuesta, calidad de vida y eventos adversos
<b>S:</b> Diseño de estudio (study)	Ensayos clínicos aleatorizados

Se incluyeron estudios que cumplieron con el acrónimo PICOS, o sea, ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron pacientes con LLA, con blinatumomab como intervención y quimioterapia convencional como comparador. No fueron incluidos otros diseños de estudio, como artículos de opinión y editoriales, además de las publicaciones que no colocaron a disposición todos los datos necesarios, como resúmenes de congresos. No hubo restricción en cuanto al período en el que los estudios fueron realizados, a la edad de la población de estudio e idiomas de los estudios publicados.

Las búsquedas de estudios fueron realizadas en las bases MEDLINE (vía PubMed), Embase, LILACS y Cochrane utilizando palabras clave y descriptores controlados, en portugués y en inglés, específicos para cada plataforma. Fueron consideradas las singularidades de cada base de datos.

Los resultados obtenidos fueron almacenados en archivos personales y exportados hacia las herramientas *EndNote*<sup>17</sup> para el manejo de referencias y *Rayyan*<sup>18</sup> para la selección de los estudios. Las etapas de selección de los estudios y de extracción de datos, hecha a partir de un formulario en hoja de cálculo *Microsoft Office Excel* previamente elaborado, fueron ejecutadas en dupla y de forma independiente, con discusión y consenso sobre las discordancias.

Las informaciones extraídas de los artículos seleccionados incluyeron autor y año de publicación, sigla del estudio y localidad. Las variables recolectadas fueron lugar, tipo de diseño de estudio, criterios de inclusión y de exclusión, número de participantes, intervenciones, promedio de edad, sexo de los pacientes, tiempo de seguimiento, los desenlaces, formas de medición y resultados obtenidos.

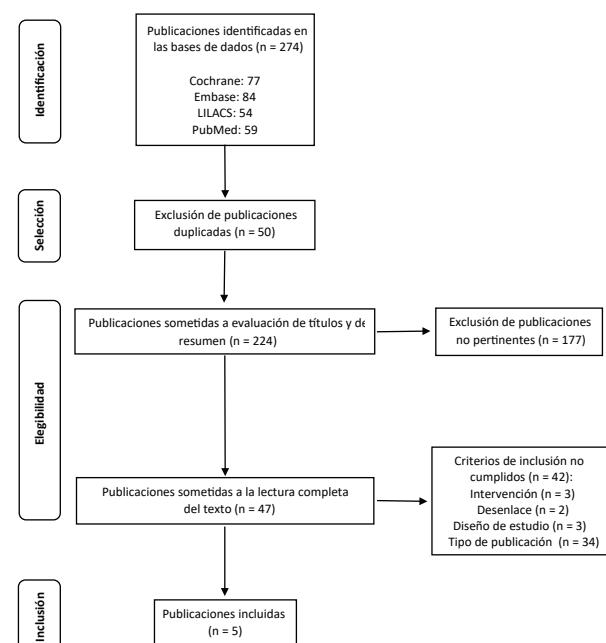
La herramienta *Risk of Bias*, versión 2.0 (RoB 2), de Cochrane<sup>19</sup>, fue utilizada para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios. Esta etapa también fue realizada de forma independiente por una dupla de investigadores y las divergencias discutidas para lograr consenso. Para evaluar la calidad de las evidencias, se utilizó la herramienta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>20</sup>.

## RESULTADOS

Como producto de la estrategia de búsqueda elaborada, 274 estudios fueron identificados en las bases de datos electrónicas, los cuales fueron evaluados respecto a los criterios de elegibilidad. De estos, solo cinco se adecuaban a los criterios de inclusión y fueron elegidos para el estudio<sup>21-25</sup>. La Figura 1 describe el proceso de selección de las publicaciones incluidas en esta revisión.

Fueron seleccionados cinco artículos científicos referentes a tres ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos e internacionales, siendo uno publicado en el año 2017, dos en 2018 y dos en 2021.

Los resultados obtenidos tras el proceso de selección de los estudios están sintetizados en el Cuadro 2.



**Figura 1.** Flujograma PRISMA representativo del proceso de identificación, selección y elegibilidad de los estudios

Adaptado de PRISMA 2020<sup>16</sup>.

Cuadro 2. Principales hallazgos de los estudios seleccionados

<b>Autor / Año</b>	<b>Lugar</b>	<b>Población</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Desenlaces y Principales hallazgos</b>
<b>Brown et al., 2021<sup>21</sup></b>	Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda	Niños, jóvenes y adultos con primera recaída de LLA de células B	208	<p><b>SLP:</b> El 54,4% de los pacientes del grupo blinatumomab contra el 39% para el grupo QT convencional (HR de 0,70 [IC 95%, 0,47-1,03]) no presentó progresión de la enfermedad por dos años, aunque sin diferencia estadísticamente significativa; <b>SG:</b> El 71,3% para el grupo blinatumomab contra el 58,4% para el grupo QT (HR de 0,62 [IC 95%, 0,39-0,98]), o sea, en dos años, la SG fue mayor en el grupo blinatumomab; <b>EA:</b> Ciclo 1: 76% en el grupo blinatumomab y 91% en el grupo QT; Ciclo 2: 56% en el grupo blinatumomab y 84% en el grupo QT. EA fueron más frecuentes en pacientes que recibieron la QT convencional</p>
<b>Kantarjian et al., 2017<sup>22</sup> Estudio TOWER</b>	101 centros en 21 países	Adolescentes y adultos previamente tratados para LLA de células B	405	<p><b>SLP:</b> El 31% de los pacientes del grupo blinatumomab contra el 12% para el grupo QT convencional (HR de 0,55 [IC95%, 0,43-0,71]) no presentó progresión de la enfermedad por 6 meses. <b>SG:</b> Mediana de 7,7 meses en el grupo blinatumomab; en el grupo QT fue de 4 meses (HR, 0,71; 95% IC, 0,55 a 0,93; p = 0,01); <b>EA:</b> EA de grado 3 o superior fueron informados por el 87% de los pacientes en el grupo de blinatumomab y el 92% de los pacientes del grupo de QT</p>
<b>Locatelli et al., 2021<sup>23</sup></b>	47 centros en 13 países	Niños y adolescentes con alto riesgo de recaída de LLA de células B	105	<p><b>SLP:</b> La tasa de riesgo de sobrevida libre de eventos fue de 0,33 (IC 95%, 0,18-0,61) a favor del blinatumomab (modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox). Por la estimación de Kaplan-Meier, la SLP fue del 66,2% (IC 95%), en el grupo de blinatumomab y del 27,1% (IC 95%) en el grupo QT, en 24 meses. <b>SG:</b> HR fue de 0,43 (IC 95%, variando de 0,18-1,01); <b>EA:</b> 24,1% para el grupo blinatumomab contra 43,1%, en el grupo QT, y la incidencia de EA mayor o igual al grado 3 fue del 57,4% para el grupo blinatumomab y del 82,4% para el grupo QT convencional</p>
<b>Stein et al., 2018<sup>24</sup> Estudio TOWER</b>	101 centros en 21 países	Adultos y ancianos de 18 a 80 años	376	<p><b>EA:</b> las tasas fueron mayores en el brazo blinatumomab en comparación con QT para SLC (16% contra 0%), eventos neurológicos (61% contra 50%) y síndrome de lisis tumoral (4% contra 1%), pero fueron menores para citopenias (60% contra 72%). Disturbios gastrointestinales: 56% para el grupo blinatumomab contra 80% para el grupo QT. EA de grado 3: 87% para el grupo blinatumomab contra 92% para el grupo QT; Infecciones: 34% para el grupo blinatumomab contra 52% para el grupo QT; SLC: 5% en el grupo blinatumomab, sin ocurrencia (0%) para el grupo QT</p>

continua

Cuadro 2. continuación

Autor / Año	Lugar	Población	Número de participantes	Desenlaces y Principales hallazgos
<b>Topp et al., 2018<sup>25</sup></b> <b>Estudio TOWER</b>	101 centros en 21 países	Adultos	247	<b>QV:</b> Pacientes que recibieron blinatumomab ( $n = 152$ ) informaron mejor CVRS postratamiento en todas las subescalas EORTC QLQ-C30, con base en la alteración promedio descriptiva de la línea de base, que aquellos que recibieron quimioterapia ( $n = 95$ ). Las razones de riesgo para TTD de 10 puntos de la línea de base en la CVRS o muerte variaron de 0,42 a 0,81 a favor de blinatumomab, con los límites superiores del intervalo de confianza del 95% < 1,0 en todas las medidas, excepto insomnio, funcionamiento y dificultades financieras

**Leyendas:** LLA = leucemia linfoblástica aguda; SLP = sobrevida libre de progresión; SG = sobrevida global; EA = eventos adversos; QT = quimioterapia; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; SLC = síndrome de liberación de citocinas; TTD = tiempo hasta el deterioro; CV = calidad de vida; CVRS = calidad de vida relacionada a la salud; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.

En el estudio de Brown *et al.*<sup>21</sup>, 208 pacientes con edades entre uno y treinta años en la primera recaída de LLA fueron aleatorizados para recibir quimioterapia de reintroducción de cuatro semanas, seguido por dos ciclos de blinatumomab ( $n = 105$ ), o quimioterapia de reintroducción de cuatro semanas, seguido por dos ciclos de quimioterapia multiagente ( $n = 103$ ). Kantarjian *et al.*<sup>22</sup> aleatorizaron 405 adolescentes y adultos con LLA para recibir blinatumomab o quimioterapia convencional. Los desenlaces analizados en ambos estudios fueron sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP) y eventos adversos (EA).

Niños y adolescentes de uno a diecisiete años de 47 centros de oncología en trece países formaron parte de la muestra del ensayo clínico de Locatelli *et al.*<sup>23</sup>. Un total de 105 individuos fueron aleatorizados para recibir blinatumomab o quimioterapia convencional. El desenlace primario fue la sobrevida libre de eventos (recidiva, muerte, segunda malignidad o falla en lograr la remisión completa). Otro desenlace importante fue la SG. También fueron evaluadas la remisión residual mínima de la enfermedad y la incidencia de EA.

Además de los ensayos clínicos encima citados, formaron parte de esta revisión sistemática los artículos de Stein *et al.*<sup>24</sup> y Topp *et al.*<sup>25</sup>. Estos artículos se refieren a los resultados del estudio TOWER de Kantarjian *et al.*<sup>22</sup>. En ambos, los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia convencional o blinatumomab. Conforme a lo descrito en el Cuadro 2, los resultados de esos estudios también señalaron ventajas en el uso del blinatumomab en comparación con la quimioterapia.

Sobre la evaluación del riesgo de sesgo, para el desenlace de SG, el riesgo de sesgo fue clasificado como bajo en los estudios de Locatelli *et al.*<sup>23</sup> y Kantarjian

*et al.*<sup>22</sup>, y con algunas preocupaciones en el estudio de Brown *et al.*<sup>21</sup>. Para el desenlace de SLP, el estudio de Kantarjian *et al.*<sup>22</sup> fue considerado con bajo riesgo de sesgo, mientras que los estudios de Brown *et al.*<sup>21</sup> y Locatelli *et al.*<sup>23</sup> presentaron algunas preocupaciones. En el estudio de Kantarjian<sup>22</sup>, el desenlace de EA fue considerado de bajo riesgo de sesgo, y para los demás estudios la clasificación fue de algunas preocupaciones. Finalmente, el desenlace de calidad de vida (CV) fue evaluado solamente en el estudio de Topp *et al.*<sup>25</sup>, lo cual fue considerado con algunas preocupaciones relacionadas a la aleatorización y al cegado.

La Figura 2 muestra el resultado obtenido tras el análisis del riesgo de sesgo utilizando la herramienta RoB 2 de Cochrane.

## DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática presenta los principales desenlaces de cinco artículos procedentes de tres ensayos clínicos aleatorizados de fase 3. Conforme a lo esperado, no había muchas publicaciones sobre el blinatumomab, por tratarse de una tecnología relativamente nueva, puesto que solo en el año 2014 el medicamento fue aprobado en el rango de opciones para el manejo de la LLA<sup>26</sup>.

Analizando las referencias que forman parte de la presente revisión sistemática, se observa que la eficacia y la seguridad del blinatumomab para tratamiento de la LLA se basa en los principales desenlaces normalmente enfatizados para tumores hematológicos, que son SG, SLP y EA. Vale resaltar que la definición de seguridad de un medicamento es relativa y están involucrados diversos factores en ese concepto, por lo tanto, las

Estudios	Desenlaces	D1	D2	D3	D4	D5	General
Brown <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Sobrevida global	-	+	+	+	+	!
	Sobrevida libre de progresión	-	+	+	+	+	!
	Eventos adversos	-	+	+	+	+	!
Kantarjian <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
	Sobrevida libre de progresión	+	+	+	+	+	+
	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+
Locatelli <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
	Sobrevida libre de progresión	+	!	+	!	!	!
	Eventos adversos	+	!	!	!	!	!
Topp <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Calidad de vida	!	!	+	+	+	!
Stein <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Eventos adversos	+	!	+	!	+	!

**Figura 2.** Clasificación general del riesgo de sesgo de los estudios a partir de la herramienta *Risk of Bias*, versión 2.0, de Cochrane  
Leyendas:

- ⊕ Bajo riesgo.
  - ! Algunas preocupaciones.
  - Alto riesgo.
- D1 Sesgo resultante del proceso de aleatorización.
- D2 Sesgo causado por desvíos de la intervención pretendida.
  - D3 Sesgo causado por datos de resultados ausentes.
  - D4 Sesgo en la medición de los resultados.
  - D5 Sesgo en la selección del resultado informado.

conclusiones señaladas tras los análisis consideran el margen terapéutico de un medicamento, esto es, la dosis eficaz habitual y la dosis que produce efectos colaterales graves o riesgosas para la vida<sup>27</sup>. Los estudios analizados por los autores tuvieron una buena clasificación en la escala de riesgos de sesgo, aunque, deben señalarse las heterogeneidades, principalmente con relación a la población estudiada y algunas particularidades referentes a la conducción de los estudio. Debido a dicha heterogeneidad, no se ejecutó un metaanálisis de los datos obtenidos, puesto que la población estudiada en cada estudio elegido difiere una de la otra, principalmente en lo referente al grupo etario.

Los resultados obtenidos por el estudio de Brown *et al.*<sup>21</sup> favorecieron el uso del blinatumomab para la población con edades entre uno y treinta años con LLA inicial refractaria recidivante. El desenlace primario fue la sobrevida libre de enfermedad y el desenlace secundario fue la SG, ambos desde el momento de la aleatorización. También fueron evaluados EA, y los hallazgos señalan ventajas para el uso del blinatumomab.

El ensayo clínico aleatorizado de Kantarjian *et al.*<sup>22</sup>, TOWER, fundamentó la aprobación por parte de la Anvisa del blinatumomab para tratamiento de recidiva de LLA proveniente de células B. Los resultados corroboran los hallazgos de Brown *et al.*<sup>21</sup> fortaleciendo la hipótesis de que el blinatumomab posee beneficios superiores a la quimioterapia convencional empleada para LLA.

Conforme a lo que fue ya observado en otras literaturas, el blinatumomab se mostró superior en relación con el tratamiento convencional también en el ensayo clínico de Locatelli *et al.*<sup>23</sup>, dado que los pacientes del grupo intervención presentaron mejores respuestas en los desenlaces analizados.

Los estudios de Stein *et al.*<sup>24</sup> y Topp *et al.*<sup>25</sup> evaluaron la eficacia y la seguridad del blinatumomab y tuvieron como foco principal los desenlaces CV y EA. Aunque los hallazgos de Stein *et al.*<sup>24</sup> hayan señalado mayores EA para el brazo blinatumomab, los resultados a largo plazo apoyan aún más el papel del blinatumomab como una opción de tratamiento eficaz y bien tolerada para pacientes LLA, teniendo en consideración que los EA presentados

**Cuadro 3.** Evaluación de la certeza de la evidencia para los desenlaces de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, eventos adversos y calidad de vida

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad de la evidencia	Importancia
Número de estudios	Delineamiento del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida global (seguimiento: variación de 11,7 meses a 34,8 meses – evaluado con HR)									
3 <sup>21-23</sup>	Ensayos clínicos aleatorizados	No grave <sup>a</sup>	No grave <sup>b</sup>	No grave <sup>c</sup>	No grave <sup>d</sup>	Ninguna	Brown et al. <sup>21</sup> : Desenlace evaluado para n = 135 resultando en una SG del 71,3% para el grupo blinatumomab y del 58,4% para el grupo QT convencional. Tiempo definido: 24 meses. HR = 0,62. IC 95% = 0,39 - 0,98	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							Kantarjian et al. <sup>22</sup> : Desenlace evaluado para 100 pacientes, resultando en una SG del 31% para el grupo blinatumomab y del 12% para el grupo QT convencional. Tiempo definido: 6 meses. HR = 0,71. IC 95% = 0,18-1,01	⊕⊕⊕○ Moderada	
							Locatelli et al. <sup>23</sup> : Desenlace evaluado para 24 pacientes, resultando en una SG del 85,2% para el grupo blinatumomab y del 70,4% para el grupo QT convencional. Tiempo definido: 19,5 meses. HR = 0,43. IC 95% = 0,18-1,01	⊕⊕⊕○ Moderada	

continua

Cuadro 3. continuación

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad de la evidencia	Importancia
Número de estudios	Delineamiento del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: variación de 7,8 meses a 24 meses; evaluado con el tiempo desde la aleatorización hasta la falla del tratamiento)									
3 <sup>21-23</sup>	Ensayos clínicos aleatorizados	No grave <sup>e</sup>	No grave <sup>f</sup>	No grave <sup>c</sup>	No grave <sup>g</sup>	Ninguna	Brown et al. <sup>21</sup> : La tasa de sobrevida libre de enfermedad en dos años fue del 54,4% para el blinatumomab contra el 39,0% para el grupo de quimioterapia (tasa de riesgo para progresión de la enfermedad o mortalidad = 0,70 [IC 95%, 0,47-1,03])	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
							Kantarjian et al. <sup>22</sup> : Las estimaciones de seis meses fueron del 31% en el blinatumomab y del 12% en el grupo de quimioterapia, y la HR para una recaída después de lograr una remisión completa con tratamiento completo, parcial o incompleto, recuperación hematológica, o muerte fue de 0,55 (IC 95%, 0,43 a 0,71; p < 0,001)	⊕⊕⊕○ Moderada	
							Locatelli et al. <sup>23</sup> : El tiempo promedio de seguimiento para la sobrevida libre de progresión fue de 22,4 meses. La sobrevida libre de eventos fue significativamente prolongada para el grupo blinatumomab en comparación a la QT	⊕⊕⊕○ Moderada	

continua

Cuadro 3. continuación

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad de la evidencia	Importancia
Número de estudios	Delineamiento del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eventos adversos (seguimiento: variación de 11,7 meses a 34,8 meses; evaluado con reacciones adversas de grado 3 o superior)									
4 <sup>21-25</sup>	Ensayos clínicos aleatorizados	No grave <sup>e</sup>	No grave <sup>h</sup>	No grave <sup>c</sup>	No grave <sup>i</sup>	Ninguna	Los pacientes no eran cegados (open-label treatment) en los estudios de Locatelli et al. <sup>23</sup> , Stein et al. <sup>24</sup> y Kantarjian et al. <sup>22</sup> , los grupos tenían conocimiento de lo que irían a recibir. Para Brown et al. <sup>21</sup> , solo los investigadores sabían la disposición de los grupos	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Calidad de vida (seguimiento: variación un mes a doce meses; evaluado con cuestionario autoaplicable (EORTC QLQ-C30))									
1 <sup>25</sup>	Ensayos clínicos aleatorizados	No grave <sup>i</sup>	No grave <sup>i</sup>	No grave <sup>c</sup>	No grave	Ninguna	Los pacientes no eran cegados (open-label treatment) en los estudios de Locatelli et al. <sup>23</sup> , Stein et al. <sup>24</sup> y Kantarjian et al. <sup>22</sup> , los grupos tenían conocimiento de lo que irían a recibir. En Brown et al. <sup>21</sup> , solo los investigadores sabían la disposición de los grupos	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica

<sup>a</sup>Duda con relación al proceso de aleatorización y cegado, sin embargo, el cegado fue poco importante para el desenlace evaluado.<sup>b</sup>Siendo el estudio abierto, la evaluación de la calidad de vida puede ser influenciada por el conocimiento del grupo tratamiento.<sup>c</sup>No hubo incoherencia en la selección, puesto que la "P" de PICOS abarca pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.<sup>d</sup>Amplios intervalos de confianza. Estudio de Locatelli et al. 2021, inclusive, presentando resultado no significativo ( $p = 1$ ).<sup>e</sup>La no aleatoriedad de la disposición de los participantes puede haber favorecido a los participantes que recibieron blinatumomab. En este caso, el no cegado puede influir en el resultado.<sup>f</sup>El desenlace sobrevida global tuvo su efecto evaluado hacia la misma dirección en ambos estudios, todos favoreciendo al blinatumomab.<sup>g</sup>Amplios intervalos de confianza.<sup>h</sup>Aunque los resultados para eventos adversos hayan sido presentados de maneras distintas, no hubo conflicto entre los resultados de los estudios, señalando todos mejores resultados de eventos adversos para los grupos que recibieron blinatumomab.<sup>i</sup>Formas distintas de describir los eventos adversos.<sup>j</sup>Dudas en el proceso de aleatorización. Cegado de los participantes.**Leyendas:** SG = sobrevida global; QT = quimioterapia; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.

disminuían conforme progresaba el tratamiento y los tipos de EA observados fueron consistentes con los relatados por otros autores para el blinatumomab.

Cuando se trata de la comparación de dos tecnologías, se espera que el proceso de aleatorización ocurra de forma aleatoria y que todo este proceso esté claro en la metodología y en la publicación de los resultados. Esto sucedió en el estudio de Kantarjian *et al.*<sup>22</sup>, pero no en los demás estudios. Por esa razón, para todos los desenlaces analizados, se consideró un alto riesgo de sesgo para el estudio de Brown *et al.*<sup>21</sup>. A pesar de eso, las características basales de los participantes del estudio presentadas apuntan hacia un equilibrio en términos de las características fisiopatológicas de la muestra estudiada, así, el par de analistas definió en consenso que la clasificación final del riesgo de sesgo para este estudio fuese solo como “algunas preocupaciones”.

Analizando el estudio de Topp<sup>25</sup>, en especial el primer dominio, que evalúa sesgos procedentes del proceso de aleatorización, algunas preocupaciones fueron señaladas, dado que esos autores evaluaron la CV de los pacientes tratados con quimioterapia convencional o blinatumomab, y el no cegado puede impactar en ese desenlace.

Datos referentes al cegado de los participantes de la investigación no fueron mencionados en la publicación de Locatelli *et al.*<sup>23</sup>, entonces, se consideró que no hubo cegado, por lo tanto, el riesgo de sesgo global quedó clasificado como algunas preocupaciones en virtud de los desenlaces de SLP y EA. Para el desenlace SG, el riesgo de sesgo fue clasificado como bajo, pues el cegado o no de los participantes del estudio o cuidadores no puede impactar en el desenlace (muerte) analizado.

La ausencia de informaciones relacionadas al cegado también evidenció un sesgo en el estudio de Locatelli *et al.*<sup>23</sup>, para el tercer dominio, que evalúa sesgos relacionados a datos ausentes.

El estudio de Stein *et al.*<sup>24</sup> también tuvo su clasificación general de riesgo de sesgo como algunas preocupaciones, principalmente en función del cegado de los participantes en relación con el desenlace evaluado. El enfoque de este estudio fue la evaluación de los EA comparando el blinatumomab con la quimioterapia convencional. El hecho que el estudio haya sido abierto evidencia que las reacciones adversas relacionadas al tracto gastrointestinal y eventos neurológicos como insomnio, por ejemplo, pueden ser influenciadas por el no cegado de ambos grupos participantes del estudio.

Conforme a los resultados observados en la figura obtenida por la herramienta RoB 2, tras el análisis por parte de investigadores independientes y la obtención de consenso, el primer dominio evaluado evidenció un bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los estudios. Tal hecho

se exceptúa para el estudio de Brown *et al.*<sup>21</sup>, que, en la explicación de la secuencia de ubicación de los participantes de la investigación, definió al grupo intervención y al grupo control con base en las características de riesgo de cada paciente, o sea, los investigadores sabían cuál grupo recibiría cada tratamiento y pueden haber tendido hacia la aleatorización para que los individuos con menores posibilidades de presentar los desenlaces analizados recibiesen la intervención con el blinatumomab.

La evaluación de la calidad de las evidencias mediante la herramienta GRADE consideró procesos críticos en la conducción de un ensayo clínico y, de manera general, todos los estudios apoyaron el uso del blinatumomab comparado con la quimioterapia convencional, con calidad de evidencia moderada, por factores relacionados, principalmente, al proceso de aleatorización y cegado de los participantes en los estudios. De la misma forma que fue señalado para el análisis de riesgo de sesgo por la RoB 2, el proceso de aleatorización o cegado de los participantes tendría poca o ninguna influencia en los desenlaces evaluados por los autores. Además, las características basales presentadas de los participantes en los estudios no son discrepantes.

En marzo de 2022, el plenario de la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud (Conitec) en su 106<sup>a</sup> reunión ordinaria publicó un informe<sup>28</sup> con una recomendación preliminar favorable para la incorporación de blinatumomab para el tratamiento de LLA de células B derivada en primera recidiva medular de alto riesgo en niños. Entre las principales consideraciones que los miembros tuvieron están que el tratamiento con el anticuerpo biespecífico está asociado a un mayor beneficio en términos de SG, sobrevida libre de enfermedad, además de menos EA comparado con la quimioterapia convencional<sup>28</sup>. En conclusión, se registró en una consulta pública un 99% de concordancia con la recomendación preliminar inicial de la Conitec, y las justificaciones de los usuarios corroboran las explicaciones de los participantes del plenario. Frente a esto, la Resolución SCTIE/MS n.º 51<sup>29</sup>, del 1º de junio de 2022, hizo pública la decisión de incorporar en el ámbito del Sistema Único de Salud (SUS) el blinatumomab para LLA B derivada pediátrica en primera recidiva medular de alto riesgo, conforme con el protocolo establecido por el Ministerio de Salud.

## CONCLUSIÓN

Con los hallazgos de esta revisión sistemática, se puede observar el creciente avance de las tecnologías innovadoras para el tratamiento de la LLA, con menores EA para los pacientes, mayor CV y reducción significativa en el

desenlace muerte que todavía está acentuadamente presente en los escenarios estadísticos presentados por instituciones de referencia de informaciones sobre el cáncer.

El análisis de los estudios seleccionados para esta revisión señala diversos beneficios, como aumento de la sobrevida, menores oportunidades de falla terapéutica, EA graves menos frecuentes y mejores resultados en CV utilizando diferentes escalas para los pacientes tratados con el blinatumomab, que, más allá de la disminución de la prevalencia de fallecimientos por LLA, mejora la CV de los pacientes acometidos por esta enfermedad. Estos resultados apuntan hacia una mejor eficacia y seguridad del blinatumomab comparado con la quimioterapia convencional.

Aun así, cabe resaltar que fueron encontrados pocos estudios sobre el tema y que el análisis de riesgo de sesgo y la evaluación de la calidad de las evidencias señalan algunos fallos en la ejecución de los estudios, lo que limita la confianza en los hallazgos.

Así, se concluye que son de extrema importancia los esfuerzos actuales de actualización del tratamiento de la LLA en el ámbito internacional y en el SUS. Los resultados observados refuerzan la hipótesis de que sería interesante que los Protocolos Clínicos y Directrices Terapéuticas, así como las Directrices Diagnósticas y Terapéuticas para LLA, permitiesen que la población adulta también se beneficiase del uso del blinatumomab, considerando que la Conitec ya emitió su parecer favorable para el uso de la tecnología para la población pediátrica.

## APORTES

Laura Augusta Barufaldi y Renan do Nascimento Gonçalves contribuyeron substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Raphael Duarte Chança contribuyó en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Aline do Nascimento contribuyó en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Aline del Nascimento y Raphael Duarte Chança recibieron beca de desarrollo institucional del Instituto

Nacional de Cáncer (INCA) durante la elaboración de este artículo.

## REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
2. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia [Internet]. São Paulo: Revista ABRALE; 2019. Mota T. Guia das leucemias; 2019 abr 4. [acesso 2023 fev 21]. Disponível: <https://revista.abrale.org.br/saude/2019/04/guia-dasleucemias/>
3. Tognon R, Nunes NS, Castro FA. Apoptosis deregulation in myeloproliferative neoplasms. Einstein. 2013;11(4):540-4. doi: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000400025>
4. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
5. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 705, de 12 de agosto de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2014 ago 13; Seção I.
6. International Agency for Research on Cancer. [Internet]. Lyon: IARC; c2020. Leukaemia. [acesso 2022 mar 09]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>
7. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577. doi: <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
8. Mullighan C, Goorha S, Radtke I, et al. Análise genômica ampla de alterações genéticas na leucemia linfoblástica aguda. Natureza. 2007;446:758-64. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05690>
9. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia [Internet]. São Paulo: ABRALE; c2023. Quais os tratamentos para a Leucemia Linfóide Aguda? [acesso 2023 fev 21]. Disponível: <https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lla/tratamentos/#1583784552697-b5464ca0-8ae1fb35-83e5e4f6-4203cd9c-df38>
10. Teachey DT, Hunger SP. Immunotherapy for ALL takes the world by storm. Nat Rev Clin Oncol. 2017;15(2):69-70.
11. Yuraszeck T, Kasichayanula S, Benjamin JE. Translation and clinical development of bispecific t-cell engaging antibodies for cancer treatment. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(5):634-45. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.651>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Brasília, DF: ANVISA; c2022. Consultas: blincyto. [acesso 2022 dez 20]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351769941201466/>

13. Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res.* 2011;317(9):1255-60.
14. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. New York: University of York; 2019. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. 2023. [acesso 2023 ago 31]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
15. Ministerio da Saude (BR). Diretrizes metodologicas: elaboracao de revisao sistematica e meta-analise de ensaios clinicos randomizados. Brasilia, DF: Ministerio da Saude; 2021.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaracao PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisoes sistematicas. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e112. doi: <https://doi.org/10.26633%2FRPSP.2022.112>
17. EndNote [Internet]. Filadélfia: Clarivate; c2023. [acesso 2021 set 10]. Disponível em: <https://endnote.com/>
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
20. GRADEpro GDT: GRADEpro guideline development tool [Internet]. Hamilton: McMaster University and Evidence Prime; 2022. [acesso em 2023 ago 23]. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>
21. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-Cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(9):833-42. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0669>
22. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(9):836-47. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609783>
23. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-Cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(9):843-54. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987>
24. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2018;2(13):1522-31. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019034>
25. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood.* 2018;131(26):2906-14. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-804658>
26. Drugsite Trust [Internet]. New Zealand: Drugsite Trust; 2000-2024. Blincyto FDA Approval History. 2023 [acesso 2023 mar 20]. Disponível em: <https://www.drugs.com/history/blincyto.html>
27. Lynch SS. Manual MSD versão saúde para a família: eficácia e segurança do medicamento [Internet]. Nova Jersey: Merck & Co, Inc.; c2022. [acesso 2022 jun 12]. Disponível em: <https://www.msdsmanuals.com/pt-br/casa/medicamentos/considera%C3%A7%C3%A7%C3%B5esgerais-sobre-medicamentos/efic%C3%A3cia-eseguran%C3%A7a-do-medicamento>
28. Conselho Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (BR). Relatório de recomendação: medicamento Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. Brasília, DF: MS; 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2022/20220401\\_relatorio\\_cp\\_11\\_blinatumomabe\\_leucemia\\_linfoblástica\\_aguda.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2022/20220401_relatorio_cp_11_blinatumomabe_leucemia_linfoblástica_aguda.pdf)
29. Ministério da Saúde (BR). Portaria SCTIE/MS Nº 51, de 1º de junho de 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Brasília, DF. 2022 jun 3; seção I:78.

| Recebido em 7/12/2023  
Aprovado em 8/3/2024