

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BLINCYTO (BLINATUMOMAB)

BLINCYTO é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, cromossoma Filadélfia negativo na primeira ou segunda remissão completa com doença residual mínima (DRM) superior ou igual a 0,1%.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

04/08/2022

Blinicyto (blinatumomab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 18/07/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): blinatumomab

Nome do medicamento: Blincyto

Apresentação: 1 unidade, Pó para concentrado e solução para solução para perfusão, 38.5 µg, nº registo 5670609

Titular da AIM: Amgen Europe, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: BLINCYTO é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, cromossoma Filadélfia negativo na primeira ou segunda remissão completa com doença residual mínima (DRM) superior ou igual a 0,1%.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Blincyto (blinatumomab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, cromossoma Filadélfia negativo, na primeira ou segunda remissão completa com doença residual mínima (DRM) superior ou igual a 0,1%.

Face ao comparador poliquimioterapia o medicamento apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Blincyto (blinatumomab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos

Blincyto (blinatumomab)

hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A leucemia linfoblástica é uma doença que se caracteriza pela proliferação medular de células indiferenciadas, mais frequentemente de linhagem pré-B, em 80% dos casos, ou pré-T nos restantes. É uma doença rara no adulto, cuja taxa de incidência varia entre 1.1 a 1.7/100.000 habitantes ano. Ao contrário da população pediátrica a incidência do cromossoma de Ph é muito mais frequente, entre 20 a 30% dos doentes, e o prognóstico muito mais reservado.

Os doentes com menos de 65 anos são, em regra geral, submetidos a tratamento intensivo de quimioterapia seguido de alotransplante de medula óssea de acordo com o risco. Aos doentes mais idosos está habitualmente reservado apenas tratamento paliativo. A taxa de resposta completa nos doentes submetidos a tratamento intensivo varia entre 80 a 90%, no entanto, cerca de 50% destes doentes apresentam doença residual mínima positiva o que se associa a um risco de recidiva entre 56% a 100%.

Ao contrário da leucemia linfoblástica da criança, no adulto o prognóstico é ainda muito reservado com taxas de sobrevivência aos 5 anos que na maioria das vezes não ultrapassam os 40%, levando a uma diminuição significativa na esperança de vida dos doentes adultos com leucemia linfoblástica, mesmo os doentes mais jovens submetidos a quimioterapia intensiva e alotransplante.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O blinatumomab é um anticorpo monoclonal bi-específico (BiTE) de cadeia simples, constituído apenas pelos fragmentos variáveis do anticorpo CD19 e CD3, ligados por uma proteína não glicosilada e não imunogénica que permite a flexibilidade dos fragmentos para reconhecer e aproximar os blastos CD19+ e os linfócitos T, levando à lise das células tumorais. Representa por isso uma forma de imunoterapia capaz de recrutar os linfócitos T do próprio doente para o combate ao tumor. A curta semivida deste anticorpo monoclonal obriga a perfusões contínuas em ciclos de 4 semanas.

As opções terapêuticas para os doentes representados pelas duas subpopulações de doentes adultos são o alotransplante de medula óssea com doença residual mínima positiva, facto que diminui a probabilidade de cura, ou a continuação do tratamento com mais ciclos de quimioterapia, na tentativa de negatividade da doença residual mínima.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com LLA-B CD19+ Ph- em 1ª ou 2ª RC e doença residual mínima positiva e candidatos a alotransplante	Blinatumomab seguido de alotransplante	Alotransplante com doença residual mínima positiva +/- protocolo de poliquimioterapia
2	Doentes adultos com LLA-B CD19+ Ph- em 1ª ou 2ª RC e doença residual mínima positiva não candidatos a alotransplante	Blinatumomab	Protocolo de poliquimioterapia

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de recidiva	6	Importante
Taxa de DRM negativa	8	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Estudo BLAST ⁽¹⁾

Revisão Sistemática da Literatura e Comparação Indireta submetida pela empresa ⁽²⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

Nenhum

Estudos incluídos na análise

Estudo BLAST ⁽¹⁾

Estudo de fase 2, aberto, de braço único, realizado em 46 centros da Europa e Rússia. Os doentes foram tratados com blinatumomab na dose de 15 µg/m²/dia, ev, em perfusão contínua, até um máximo de 4 ciclos. Cada ciclo tinha a duração de 4 semanas e o intervalo entre os ciclos era de 2 semanas. Após o primeiro ciclo os doentes poderiam ser submetidos a alotransplante de medula óssea de acordo com a decisão do investigador.

Critérios de Inclusão

Os principais critérios de inclusão para participação no estudo foram:

- Diagnóstico de leucemia linfoblástica de células B precursoras em resposta completa após pelo menos 3 ciclos de quimioterapia intensiva
- Doença residual mínima (DRM) positiva definida como doença residual $\geq 10^{-3}$ avaliada através de um teste com sensibilidade para detetar doença com uma sensibilidade mínima de 10^{-4} , em amostras colhidas pelo menos duas semanas após o último ciclo de quimioterapia
- Função renal e hepática adequadas
- Negatividade para o vírus da imunodeficiência humana, HbsAg e anti-HVC negativos
- ECOG de 0 ou 1
- Idade ≥ 18 anos

Crêterios de Exclusão

Os principais cr terios de exclusão foram:

- História de doença relevante do sistema nervoso central com doença cerebrovascular isqu mica ou hemorrágica, crises convulsivas, demência, doença de Parkinson, psicose.
- Envolvimento do sistema nervoso central pela leucemia
- Doença autoimune ativa
- Alotransplante prévio de medula óssea
- História de outra doença maligna nos últimos 5 anos prévios ao diagnóstico da leucemia, com exceo do carcinoma basal ou “in situ” do colo do útero

Desenho do estudo

Estudo de braço único com os doentes includos submetidos à terapêutica com blinatumomab (Figura 1).

A determinao da DRM como cr terio de elegibilidade foi realizada em laboratório central utilizando a técnica de “*real-time quantitative polymerase chain reaction*” (RQ-PCR) com sensibilidade de 10^{-4} , avaliada antes da incluso no estudo, após cada ciclo de blinatumomab e durante o período de seguimento. A resposta completa em relao   DRM (converso de DRM+ em DRM-) foi considerada sempre que pela técnica acima descrita não era detetável doença.

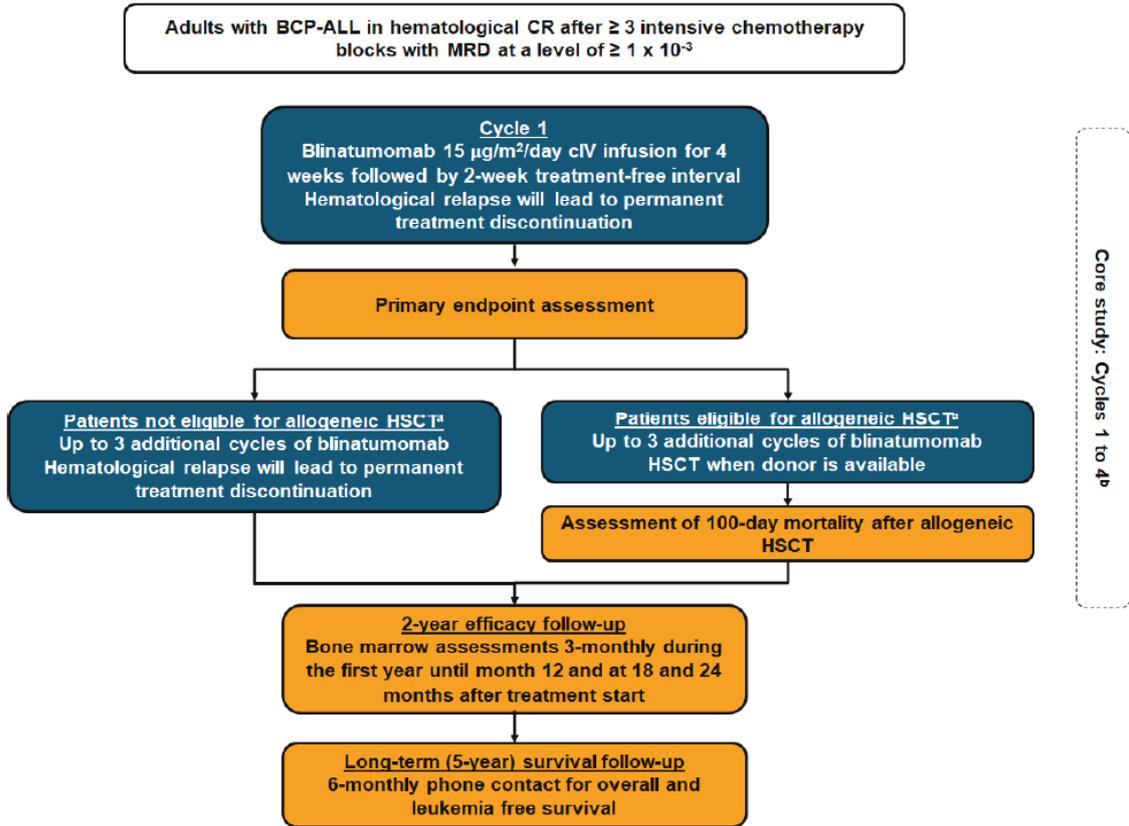


Figura 1 – Desenho do estudo BLAST

Outcomes do estudo

O *endpoint* primário do estudo foi a percentagem de doentes com resposta completa (DRM negativa) após o primeiro ciclo de blinatumomab.

Como *endpoints* secundários foram avaliados a taxa livre de doença aos 18 meses após o início do tratamento com blinatumomab (sendo que para esta determinação os doentes foram censurados à data da realização de alotransplante de medula óssea ou início de quimioterapia); a sobrevivência global e a duração da remissão hematológica.

Fluxo de doentes no estudo

Foram incluídos e tratados com blinatumomab 116 doentes.

Características basais dos doentes do estudo

Os 116 doentes foram considerados para a avaliação das características da população e para a segurança, a tabela 3 apresenta as características basais dos mesmos.

Para o *endpoint* primário (percentagem de doentes com DRM- após o tratamento), foram analisados os resultados de 113 doentes incluídos, tabela 4.

Os *endpoints* secundários como a taxa livre de doença aos 18 meses após o início do tratamento com blinatumomab, a sobrevivência global e a duração da remissão hematológica foram determinadas em 110 doentes.

Tabela 3 – Características basais dos doentes do estudo

Characteristic	Patients (N = 116)
Sex, n (%)	
Male	68 (59)
Female	48 (41)
Median (range) age, years	45.0 (18-76)
Age group, years, n (%)	
18 to <35	36 (31)
35 to <55	41 (35)
55 to <65	24 (21)
≥65	15 (13)
Cytogenetics/molecular genetics, n (%)	
t(9;22)/BCR-ABL ⁺	5 (4)
t(4;11)/MLL-AF4 ⁺	5 (4)
Relapse history, n (%)*	
Patients in first CR	75 (65)
Patients in second CR	39 (34)
Patients in third CR	2 (2)
Median (range) time from last prior treatment, months	2.0 (0-55)
Baseline MRD levels, n (%)†	
≥10 ⁻¹ to <1 (≥10% to <1)	9 (8)
≥10 ⁻² to <10 ⁻¹ (≥1% to <10%)	45 (39)
≥10 ⁻³ to <10 ⁻² (≥0.1% to <1%)	52 (45)
<10 ⁻³ (<0.1%)	3 (3)
Below LLOQ	5 (4)
Unknown‡	2 (2)

Tabela 4: Doentes incluídos na análise de cada endpoint

Data set	Patient number	Definition	Analysis
Full analysis set (FAS)	116	All patients who received at least 1 dose of blinatumomab	Patient characteristics Safety Overall outcome
Primary endpoint FAS (EP-FAS)	113	Patients from FAS with MRD test and sensitivity of MRD test of at least 10^{-4}	Complete MRD response after cycle 1 (primary endpoint)*
Primary endpoint efficacy set (EP-ES)	103	All patients from EP-FAS with hematologic CR and MRD $> 10^{-3}$	MRD response
Key secondary endpoint FAS	110	All patients from FAS with Ph-negative ALL and hematologic CR	Relapse-free survival (key secondary endpoint) All other outcome analyses

ALL, acute lymphoblastic leukemia; CR, complete remission; MRD, minimal residual disease; Ph, Philadelphia chromosome.

*Data on complete MRD response after cycle 1 were available for 112 patients; 1 patient died in cycle 1 due to pneumonia without postbaseline MRD evaluation.

Resultados de eficácia

DRM negativa

Em relação ao *endpoint* primário, percentagem de doentes em resposta completa (DRM negativa) após o primeiro ciclo de blinatumomab, dos 113 doentes incluídos na análise, 87 doentes (77%; IC 95%: 68 a 84%) obtiveram resposta completa; tendo-se ultrapassado o limite pré-definido para a hipótese nula, que era de 44%.

Após o segundo ciclo de blinatumomab houve apenas mais 3 doentes que atingiram a resposta completa e após o 3º e 4º ciclo nenhum outro doente obteve resposta completa.

Para o cálculo das respostas globais da DRM foram incluídos 103 doentes, 91 doentes (88%) obtiveram algum grau de resposta, incluindo 82 doentes (80%) com resposta completa após o primeiro ciclo.

Sobrevida Livre de Recidiva

Em relação aos *endpoints* secundários, tabela 5, a taxa livre de doença 18 meses após o tratamento com blinatumomab foi de 54% (95% CI, 33% a 70%) e a mediana foi de 18,9 meses (95%, CI 12,3 a 35,2) (Figura 2).

A análise dos resultados pelo estado de transplante demonstrou que o blinatumomab apresenta resultados duráveis quer nos transplantados, quer nos não transplantados.

A mediana da sobrevivência global foi de 36,5 meses (95% CI, 19,8 a não atingido) e a probabilidade de sobrevivência aos 18 meses foi de 53% (95% CI, 44% a 62%) (Tabela 5, Figura 2).

A mediana da duração da resposta hematológica não foi ainda atingida e a probabilidade de manter a remissão hematológica aos 18 meses foi de 70%.

Tabela 5 – Resultados dos outcomes secundários

	All patients	MRD responders*	MRD nonresponders*
OS			
Patients with events, n/N	48/110	31/85	14/22
Median† (95% CI)	36.5 (19.8-NR)	38.9 (33.7-NR)	12.5 (3.2-NR)
Estimated probability at 18 months (95% CI)†	0.67 (0.58-0.75)	0.70 (0.59-0.79)	0.34 (0.15-0.54)
P‡	—	.002	
Hematologic RFS			
Patients with events, n/N	62/110	40/85	12/15
Median† (95% CI)	18.9 (12.3-35.2)	23.6 (17.4-NR)	5.7 (1.6-13.6)
Estimated probability at 18 months (95% CI)†	0.53 (0.44-0.62)	0.58 (0.46-0.68)	0.20 (0.05-0.42)
P‡	—	.002	
Duration of hematologic remission§			
Patients with events, n/N	38/110	23/85	7/15
Median† (95% CI)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	NR (3.7-NR)
Estimated probability at 18 months (95% CI)†	0.70 (0.61-0.78)	0.77 (0.67-0.85)	0.53 (0.30-0.80)
P¶	—	.14	

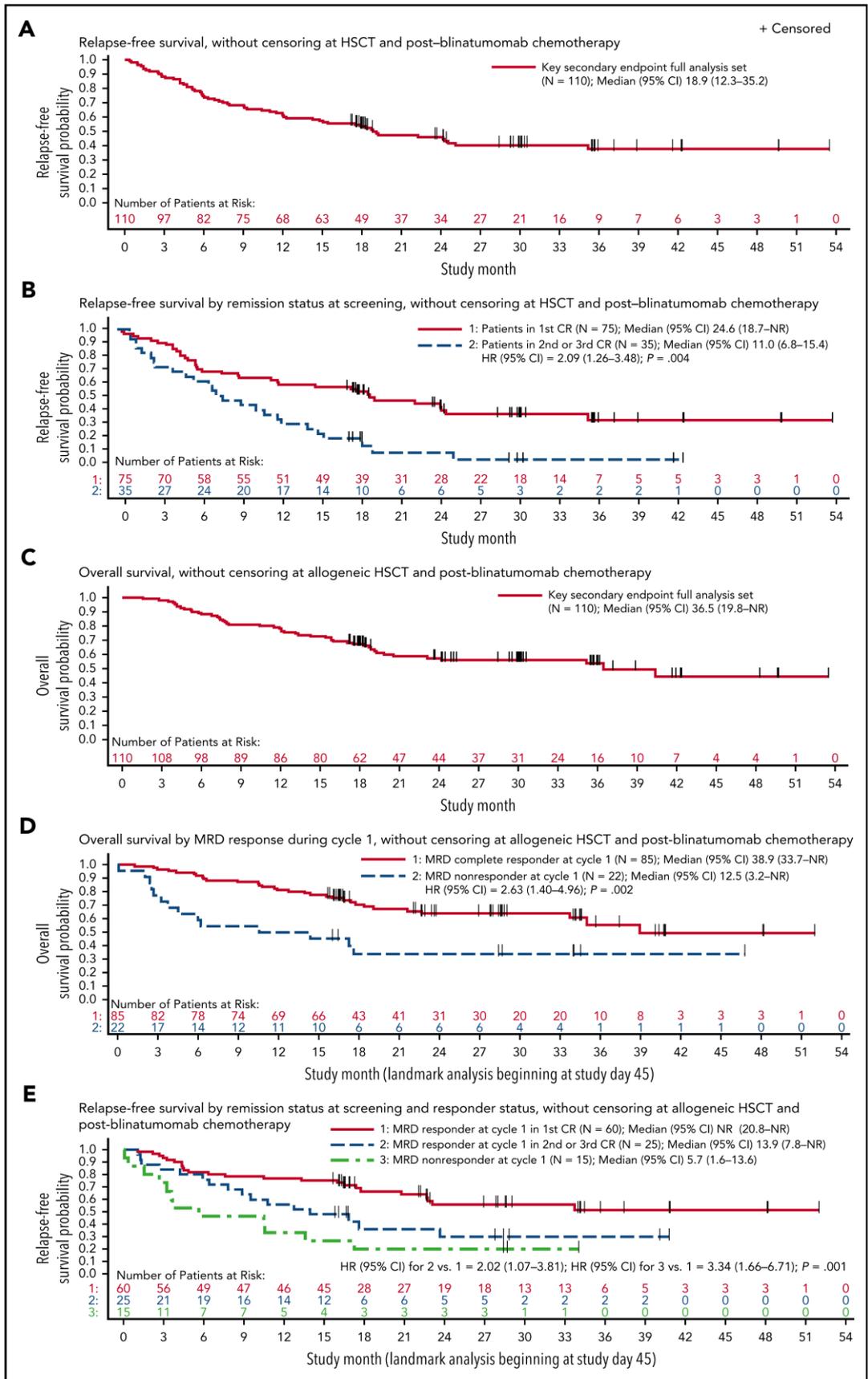


Figura 2 – Resultados da sobrevida livre de recidiva e sobrevivência global.

Avaliação de segurança

Os efeitos adversos foram avaliados nos 116 doentes incluídos. Todos os doentes apresentaram pelo menos um efeito adverso durante o tratamento. Em 33% dos doentes os efeitos adversos foram de grau 3 e em 27% dos doentes de grau 4.

A febre foi o efeito adverso mais frequente (89%), seguindo-se os eventos neurológicos (53%) e as cefaleias (38%), tabela 6.

Tabela 6 – Eventos adversos no estudo BLAST

	All patients (N = 116)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any adverse event, n (%)	116 (100)	38 (33)	31 (27)
Non-neurologic adverse events, worst grade ≥ 3 occurring in $\geq 3\%$ of patients			
Pyrexia	103 (89)	9 (8)	0 (0)
Headache	44 (38)	4 (3)	0 (0)
Neutropenia	18 (16)	2 (2)	16 (14)
Leukopenia	8 (7)	5 (4)	2 (2)
Anemia	7 (6)	4 (3)	1 (1)
ALT increased	7 (6)	2 (2)	4 (3)
Thrombocytopenia	6 (5)	2 (2)	3 (3)
AST increased	5 (4)	1 (1)	3 (3)
Any neurologic adverse event*	61 (53)	12 (10)	3 (3)
Neurologic events, worst grade ≥ 3			
Tremor	35 (30)	6 (5)	0 (0)
Aphasia	15 (13)	1 (1)	0 (0)
Dizziness	9 (8)	1 (1)	0 (0)
Confused state	6 (5)	1 (1)	0 (0)
Encephalopathy	6 (5)	3 (3)	2 (2)
Seizure	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Disorientation	3 (3)	1 (1)	0 (0)
Depressed level of consciousness	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Generalized tonic-clonic seizure	1 (1)	1 (1)	0 (0)

Ocorreu interrupção do tratamento por eventos adversos em 36 doentes (31%), principalmente manifestações neurológicas.

Ocorreram 2 mortes por eventos adversos durante os ciclos de blinatumomab.

Revisão sistemática da literatura e comparação do blinatumomab vs poliquimioterapia

Revisão Sistemática da literatura

Pesquisa realizada

Foi realizada a 20 de fevereiro de 2020 uma pesquisa sistemática da literatura nas bases de dados PUBMED e Cochrane Library.

A pesquisa compreendeu a designação comum internacional do medicamento em avaliação (blinatumomab e blinatumomab seguido de alotransplante), dos tratamentos definidos como comparadores na estratégia PICO (poliquimioterapia e alotransplante +/- poliquimioterapia), e a indicação terapêutica em que o blinatumomab está a ser avaliado, isto é, no tratamento da doença residual mínima em indivíduos adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, com resposta hematológica completa à quimioterapia. As normas de orientação da ESMO e da NCCN foram revistas com o objetivo de identificar regimes de quimioterapia de indução utilizados no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo.

A pesquisa realizada encontra-se atualizada e é adequada para responder ao PICO definido.

Metodologia para Inclusão dos estudos

Segundo a empresa dois revisores efetuaram a seleção dos estudos, através da leitura dos títulos e dos resumos. Os estudos selecionados foram lidos integralmente por ambos os revisores e incluídos de forma independente. Nos casos em que os revisores não estavam de acordo, a inclusão ou exclusão dos estudos foi resolvida através da discussão e consenso com um terceiro revisor.

A metodologia utilizada para inclusão dos estudos é assim adequada.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos estudos de acordo com os seguintes critérios: (1) período pré-comercialização – ensaios clínicos (RCT) de fase II/III; (2) período pós-comercialização – RCT de fase III ou de fase IV, estudos de extensão ou de follow-up dos RCT selecionados, estudos observacionais comparativos. Apenas estudos

que avaliassem a eficácia dos tratamentos definidos no PICO (blinatumomab e blinatumomab seguido de alotransplante, poliquimioterapia e alotransplante +/- poliquimioterapia) na indicação terapêutica em avaliação foram incluídos.

Os critérios de inclusão, definidos pela empresa, na revisão sistemática da literatura, respondem ao PICO definido.

Fluxograma de PRISMA da Revisão Sistemática da Literatura

A figura 3 mostra o fluxograma PRISMA da revisão sistemática da literatura que incluiu 5 estudos (Figura 3).

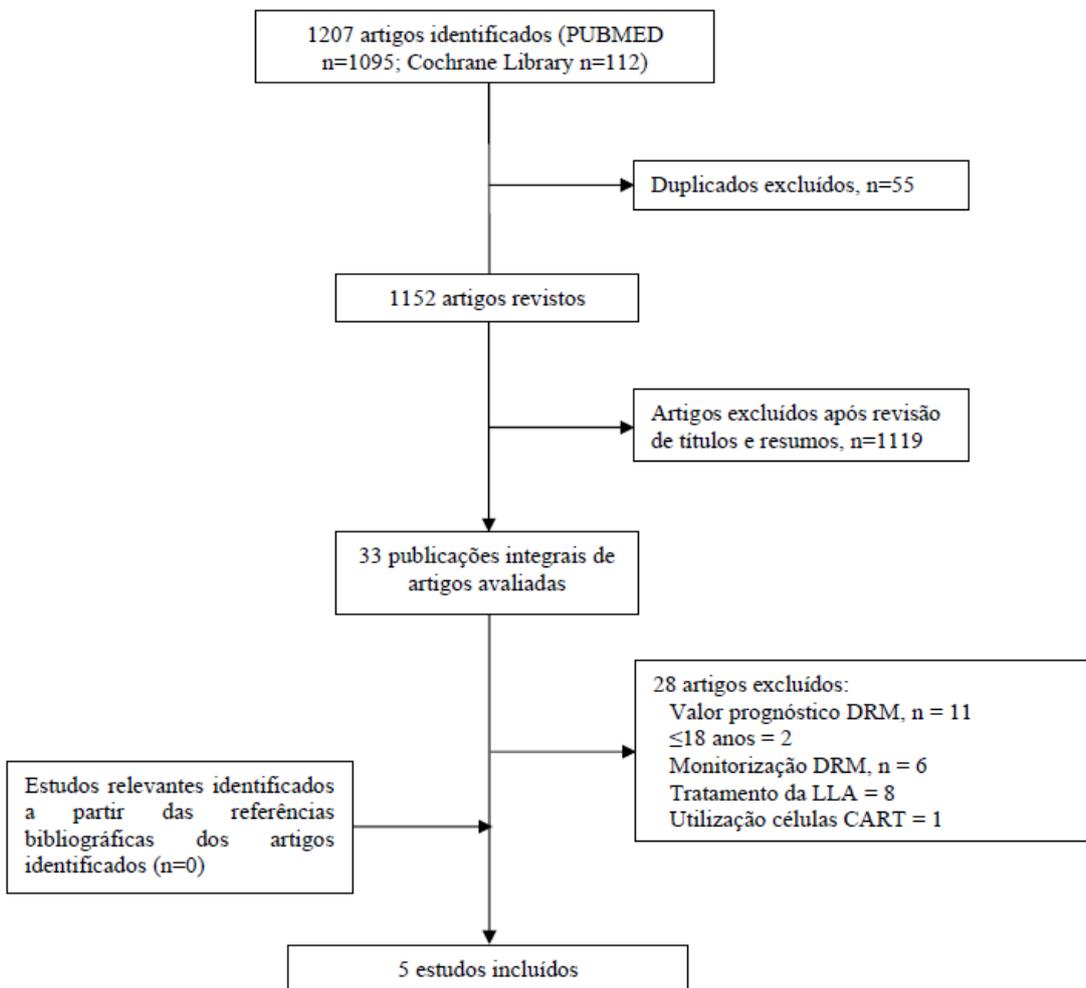


Figura 3 – Fluxograma de PRISMA

Estudos incluídos

Foram incluídos os seguintes estudos:

- Estudo de Gökbuget N, et al, que é um estudo de comparação indireta entre a efetividade do blinatumomab versus terapêuticas que constituem a prática clínica no mundo real no tratamento de doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, com resposta hematológica completa à quimioterapia e que apresentassem doença residual mínima. Este estudo é a publicação da Propensity Score Analysis que foi submetida para a presente avaliação, comparando o estudo BLAST e os dados de um estudo controlo histórico;
- Estudo 20120148, observacional, retrospectivo, de coorte, não intervencional, cujo objetivo foi avaliar o prognóstico de doentes com leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras que apresentassem doença residual mínima $\geq 10^{-4}$, com características demográficas e de doença basais sobreponíveis às do grupo de doentes do estudo BLAST, por forma a permitir a comparação indireta dos respetivos marcadores de sobrevivência.
- Estudo BLAST, já descrito anteriormente neste relatório.
- Estudo de Topp MS, et al., de fase II, multicêntrico, de braço único, que avaliou a eficácia e a segurança do blinatumomab no tratamento da doença residual mínima em doentes adultos com LLA de células B precursoras, com resposta hematológica completa à quimioterapia. Trata-se de um estudo preliminar do BLAST.

De forma a responder à questão abordada no PICO a comparação efetuada entre o estudo BLAST e o estudo observacional histórico é a possível neste processo de avaliação.

Comparação indireta do estudo BLAST com comparador histórico

A tabela 7 mostra a comparação do estudo BLAST, com o estudo de comparadores históricos. Salienta-se que o estudo histórico não colheu dados de *outcomes* de segurança.

Tabela 7 - Comparação do estudo BLAST, com o estudo de comparadores históricos

	BLAST	20120148
Desenho	Estudo fase 2 confirmatório de braço único, multicêntrico	Estudo de coorte retrospectivo
População	Doentes com idade ≥ 18 anos com LLA de células B precursoras em remissão hematológica completa com doença residual mínima ^b	Doentes com idade ≥ 18 anos com LLA de células B precursoras em remissão hematológica completa com doença residual mínima ^c (diagnóstico inicial após o ano 2000)
Duração	42 meses (avaliação de marcadores secundários)	NA
Origem	46 centros de 10 países europeus e Rússia	Base de dados de doentes de LLA em 7 países europeus e Rússia
Grupos de tratamento	Blinatumomab, até 4 ciclos de tratamento ^d	NA
Marcador de eficácia primário	Resposta completa à doença residual mínima após o primeiro ciclo de tratamento	Sobrevivência livre de recidiva hematológica
Marcadores de eficácia secundários	Sobrevivência livre de recidiva hematológica aos 18 meses	NA
Outros marcadores de eficácia secundários	<ul style="list-style-type: none"> • SG • Taxa de mortalidade aos 100 dias após o transplante • Duração de remissão hematológica • Duração da resposta à doença residual mínima • Nível de doença residual mínima • Segurança • Qualidade de vida dos doentes 	<ul style="list-style-type: none"> • SG • Taxa de mortalidade aos 100 dias e aos 3, 6, 9 e 12 meses e posteriormente a cada 6 meses até aos 36 meses após o transplante

Legenda: LLA= leucemia linfoblástica aguda; NA= não aplicável; SG= sobrevivência global

A tabela 8 mostra a comparação das características basais dos 2 estudos.

Tabela 8 – Comparação das características basais dos 2 estudos.

Características	BLAST ^a (n = 116)	20120148 ^a (n = 182)
Sexo, n (%)		
Masculino	68 (59)	102 (56)
Idade, mediana (intervalo), anos	45,0 (18–76)	33,0 (18–65)
≥ 18 to <35	36 (31.0)	98 (53.9)
≥ 35 to <55	41 (35.3)	56 (31.0)
≥ 55 to <65	24 (20.7)	27 (14.8)
≥ 65	15 (12.9)	1 (0.5)
Tempo desde o último tratamento, mediana (intervalo), meses	1.3 (0–45)	ND
História de recidiva de doença, n (%)		
1ª remissão hematológica completa	75 (65)	182 (100)
2ª remissão hematológica completa	39 (34)	NA
3ª remissão hematológica completa	2 (2)	NA
Níveis de doença residual mínima na linha de base, n (%)		
$\geq 10^{-1}$ - <1	9 (7.8)	13 (7.1)
$\geq 10^{-2}$ - <10 ⁻¹	45 (38.8)	65 (35.7)
$\geq 10^{-3}$ - <10 ⁻²	52 (44.8)	104 (57.1)
<10 ⁻³	3 (2.6)	0 (0)
Abaixo do limite mínimo quantificável	5 (4.3)	NA
Desconhecido‡	2 (1.7)	0 (0)

Na comparação dos dados salienta-se o facto do estudo histórico apenas incluir doentes em primeira recidiva, contrariamente ao estudo BLAST que possui 35% dos doentes em segunda ou terceira remissão.

Metodologia da Propensity Score Analysis (PSA)

De forma a assegurar que as populações dos estudos são homogêneas foi efetuada análise através da aplicação de critérios definidos aos 2 estudos.

Após a aplicação dos critérios definidos mantiveram-se os 182 doentes do estudo de comparação histórica e 73 doentes do estudo BLAST.

Foram efetuados após a seleção inicial dos casos mais aproximados possível, um ajustamento adicional para as características que não se encontravam balanceadas.

Sobrevivência Livre de Recidiva (SLR)

O blinatumomab na comparação efetuada sugere um aumento da sobrevida livre de recidiva de 21,2 meses em comparação com a quimioterapia, ou seja 28,1 vs. 9,1 meses, HR 0,44 (IC 95% 0,31 a 0,62) (Figura 4).

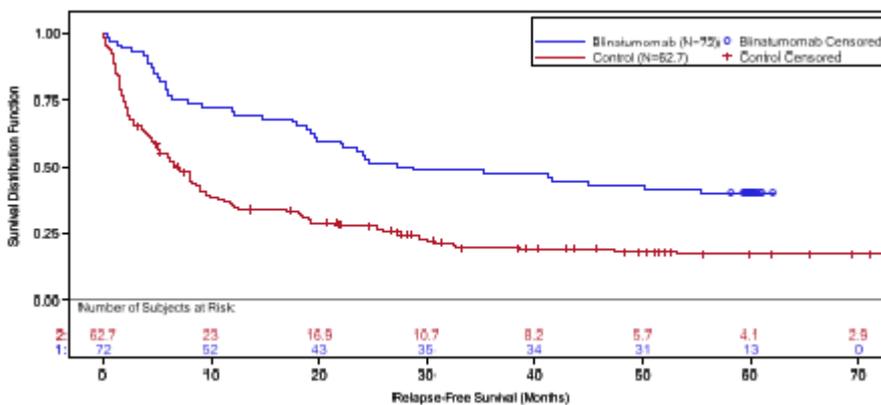


Figura 4 – Sobrevida livre de recidiva

Sobrevida Global (SG)

O blinatumomab na comparação efetuada sugere um aumento da sobrevida global de 23,3 meses em comparação com a quimioterapia, ou seja 42,9 vs. 19,6 meses, HR 0,63 (IC 95% 0,43 a 0,93) (Figura 5).

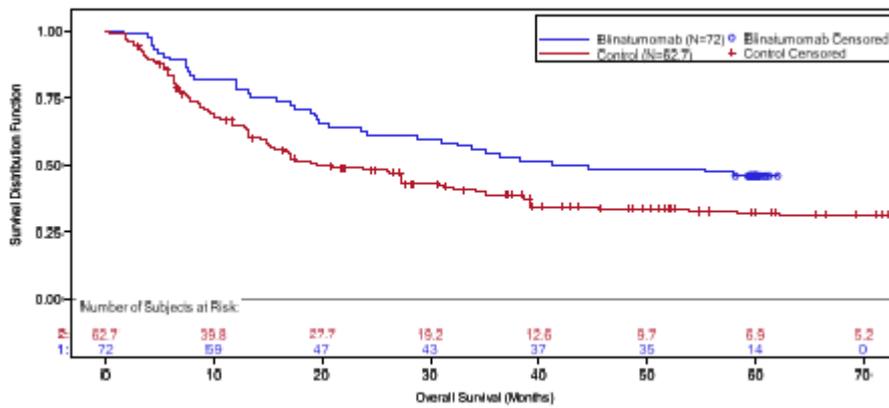


Figura 5 – Sobrevida Global

Foi efetuada a análise da sobrevida global para os doentes que não realizaram transplante de células estaminais e para os que não fizeram; contudo, o número de doentes incluídos em cada um dos grupos é reduzido, pelo que a análise dos dados por subpopulações não é considerada adequada.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência Global

O blinatumomab na comparação efetuada sugere um aumento da sobrevida global de 23,3 meses em comparação com a quimioterapia, ou seja 42,9 vs. 19,6 meses, HR 0,63 (IC 95% 0,43 a 0,93).

Assim, existe sugestão de benefício adicional do blinatumomab em relação ao *outcome* SG.

Sobrevivência Livre de Recidiva

O blinatumomab na comparação efetuada sugere um aumento da sobrevida livre de recidiva de 21,2 meses em comparação com a quimioterapia, ou seja 28,1 vs. 9,1 meses, HR 0,44 (IC 95% 0,31 a 0,62).

Assim, existe sugestão de benefício adicional do blinatumomab no *outcome* sobrevivência livre de recidiva.

Taxa de DRM negativa

Não existem dados para avaliar de forma comparativa estes *outcomes*.

Qualidade de Vida

Não existem dados para avaliar de forma comparativa estes *outcomes*.

Taxa de Eventos Adversos de grau 3-4

Não existem dados para avaliar de forma comparativa estes *outcomes*.

Taxa de Abandono da Terapêutica por Toxicidade

Não existem dados para avaliar de forma comparativa estes *outcomes*.

Mortalidade Relacionada com o Tratamento

Não existem dados para avaliar de forma comparativa estes *outcomes*.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência submetida é muito baixa, dado resultar de uma comparação indireta ajustada de um estudo de braço único e uma coorte histórica.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do blinatumomab na indicação “monoterapia para o tratamento de adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo, cromossoma Filadélfia negativo na primeira ou segunda remissão completa com doença residual mínima (DRM) superior ou igual a 0,1%”.

Notou-se que a empresa submeteu o estudo BLAST, estudo de fase 2, aberto, de braço único, realizado em 46 centros da Europa e Rússia. Os doentes foram tratados com blinatumomab na dose de 15 µg/m²/dia, ev, em perfusão contínua, até um máximo de 4 ciclos. Cada ciclo tinha a duração de 4

semanas e o intervalo entre os ciclos era de 2 semanas. Após o primeiro ciclo os doentes poderiam ser submetidos a alotransplante de medula óssea de acordo com a decisão do investigador.

Notou-se ainda que a empresa apresentou uma comparação indireta do estudo BLAST com um estudo comparador histórico com tratamento com quimioterapia. A empresa submeteu uma PSA para avaliar a comparação.

Notou-se que não existem dados disponíveis para a realização de uma análise individualizada das 2 subpopulações definidas no PICO dado tratar-se de uma patologia rara, e a literatura existente, quer do medicamento em avaliação, quer dos comparadores definidos, não permite uma comparação adequada pelo reduzido número de doentes dos estudos e pelos critérios dos estudos que não consideraram a possibilidade de divisão de acordo com a elegibilidade ou não para TACE.

Notou-se que o blinatumomab na comparação efetuada sugere um aumento da sobrevida global de 23,3 meses em comparação com a quimioterapia, ou seja 42,9 vs. 19,6 meses, HR 0,63 (IC 95% 0,43 a 0,93).

Notou-se que o blinatumomab na comparação efetuada sugere um aumento da sobrevida livre de recidiva de 21,2 meses em comparação com a quimioterapia, ou seja 28,1 vs. 9,1 meses, HR 0,44 (IC 95% 0,31 a 0,62).

Notou-se ainda que não existem dados comparativos disponíveis dos eventos adversos do blinatumomab com a poliquimioterapia. O blinatumomab associou-se à ocorrência de eventos adversos grau 3 ou 4 em 33% dos doentes no estudo BLAST, contudo a relação risco benefício é favorável à utilização do blinatumomab.

Salienta-se que a qualidade da evidência é muito baixa, o que se traduz num grau de incerteza elevado nos resultados apresentados.

Concluiu-se que o blinatumomab em monoterapia apresenta resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado moderado comparativamente à poliquimioterapia.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do blinatumomab na indicação “monoterapia para o tratamento de adultos com LLA de células B precursoras, CD19 positivo,

cromossoma Filadélfia negativo na primeira ou segunda remissão completa com doença residual mínima (DRM) superior ou igual a 0,1%”.

Concluiu-se que o blinatumomab em monoterapia apresenta resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado moderado comparativamente à poliquimioterapia.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Comparação indireta do estudo BLAST com um estudo comparador histórico com tratamento com quimioterapia. A empresa submeteu uma PSA para avaliar a comparação.
- O blinatumomab na comparação efetuada sugere um aumento da sobrevida global de 23,3 meses em comparação com a quimioterapia, ou seja 42,9 vs 19,6 meses, HR 0,63 (IC 95% 0,43 a 0,93). O blinatumomab na comparação efetuada sugere um aumento da sobrevida livre de recidiva de 21,2 meses em comparação com a quimioterapia, ou seja 28,1 vs 9,1 meses, HR 0,44 (IC 95% 0,31 a 0,62). Não existem dados comparativos dos restantes outcomes de eficácia ou segurança.
- Não existem dados comparativos disponíveis dos eventos adversos do blinatumomab com a poliquimioterapia. O blinatumomab associou-se à ocorrência de eventos adversos grau 3 ou 4 em 33% dos doentes no estudo BLAST, contudo a relação risco benefício é favorável à utilização do blinatumomab.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do blinatumomab no tratamento de adultos com LLA-de células B precursoras cd19+, Ph- em primeira ou segunda remissão completa com presença de doença residual mínima (DRM+) superior ou igual a 0,1 %. O comparador foi o regime QT convencional, e a perspetiva foi a do SNS.

Foi desenvolvido um modelo baseado nos resultados do estudo BLAST (ensaio clínico de braço único) e do estudo 20120148 (estudo de coorte retrospectivo para comparador histórico), pelo que a população modelada corresponde à incluída nesses estudos. Os custos e consequências dos tratamentos comparados foram modelados através de modelos de sobrevivência fraccionada, nos quais os doentes transitam entre três estados: sobrevivência livre de recessão (SLR), pós-recessão (SPR) e Morte.

Para o tratamento, foram extrapoladas as curvas SLR e SG com base nas curvas do ensaio BLAST. Para o comparador, foram medidos os riscos relativos (RR) com base numa comparação indireta da

população do estudo BLAST com a do estudo observacional 201202148, utilizando o método de inverse probability of treatment weights. Os propensity scores (ponderadores) foram calculados com base numa regressão logística modelizando a probabilidade de seleção em função de uma série de características individuais. Estes ponderadores foram aplicados aos doentes do estudo 20120148, de forma a verificar qual seria a SLR e SG dos doentes não tratados se tivessem as características do ensaio BLAST. Comparando com a SLR e SG dos doentes do ensaio BLAST, foram obtidos os RR que correspondem aos indicados no relatório da CE-CATS (0,44 para SLR, 0,66 para OS). Estes riscos relativos foram aplicados às curvas do tratamento para obter as curvas do comparador. De notar que para obter os RR, foi medido o average treatment on the treated (ATT), ou seja, foram aplicados os ponderadores aos doentes do ensaio 20120148 para obter características idênticas às doentes do ensaio BLAST; numa análise de cenário, foi utilizada a metodologia do average treatment effect (ATE), no qual os ponderadores são aplicados para obter características de uma população conjunta dos dois estudos.

Foi assumido que uma parte dos doentes se poderá considerar curada ao fim de três anos em SLR, integrando-se a possibilidade de cura nos modelos de sobrevivência ajustados. Foram avaliados dois tipos de modelos de cura: modelos “com mistura”, em que se considera que a população é composta por uma mistura de indivíduos curados e não curados e onde os indivíduos não curados incorrem num maior risco de relapso ou morte, e modelos “sem mistura” onde a curva de sobrevivência para toda a população é ajustada por forma a que a sobrevivência a longo prazo corresponda à fração de doentes curados estimada. A mortalidade por outras causas que não a LLA é integrada no modelo, usando-se as estimativas de mortalidade para a população global, estratificadas por sexo e idade.

A qualidade de vida foi avaliada através da variação nas pontuações das escalas EORTC Quality of Life Questionnaire — Core 30 (EORTC) e European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D) após cada ciclo de tratamento e 30 dias após a última infusão de blinatumomab, tomando como referência a pontuação registada aquando do início do estudo. A qualidade de vida no estágio pós-relapso foi retirada do ensaio TOWER. Foram considerados valores de desutilidade associados ao TCEH retirados da literatura, e utilidades da população geral portuguesa por idade e sexo, com ajustamento negativo para os doentes de mais de 70 anos.

Foram considerados os custos relacionados com os tratamentos avaliados e a sua administração, suporte e monitorização de doentes, tratamento pós-relapso, TCEH e fim de vida.

A dose fixa de blinatumomab acima dos 45kg é de 28mg/dia (um frasco por dia). São 4 ciclos de tratamento de 28 dias, mas considerando a proporção de doentes que permanecem em tratamento ao longo do tempo, dá uma média de 1,8 ciclos por doente (52 dias).

11. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. von Stackelberg A., et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia J Clin Oncol 2016 34: 4381-4389.
2. Gore L., et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia Blood Cancer Journal 2018 8: 80-86.
3. Study MT103-205 in Clinical Trials.gov (consulted at 21th July 2019).
4. Relatório de Valor Terapêutico Acrescentado produzido pelo AIBILI em 23/05/2019.