

Blinatumomabe em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda B em primeira recidiva de alto risco: um estudo de custo-efetividade

Blinatumomab in high-risk first relapse pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a cost-effectiveness analysis

Chrissy H. Y. van Beurden-Tan¹, Rodrigo Antonini Ribeiro², Adriana Seber³, Maria Lucia de Martino Lee⁴, Marina Marçola⁵, Raphael Schuetz⁵, Sandra Regina Loggetto⁶, Angelo Maiolino⁷

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p41-50

Palavras-chave:

leucemia linfocítica aguda, análise de custo-efetividade, Sistema Único de Saúde

Keywords:

acute B lymphoblastic leukemia, cost-effectiveness evaluation, Brazilian Unified Health System

RESUMO

Objetivo: Estimar a custo-efetividade do blinatumomabe como novo padrão no tratamento de consolidação de pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLA-B) em primeira recidiva de alto risco. **Métodos:** Um modelo de sobrevivida particionado com horizonte *lifetime* e ciclo de quatro semanas foi construído na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Sobrevivida livre de eventos e sobrevivida global foram extrapoladas com base no ensaio clínico 20120215, usando funções paramétricas. A taxa de desconto foi de 5%. O impacto de variações em pressupostos foi explorado em análises de cenário. **Resultados:** O custo *lifetime* com desconto para o caso base foi de R\$ 351.615 para blinatumomabe contra R\$ 97.770 para HC3 (grupo controle de quimioterapia-padrão), com ganho de 9,96 e 6,74 anos de vida ajustados para qualidade (QALYs), respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 78.873/QALY. Considerando um cenário sem descontos, a RCEI foi de R\$ 33.731/QALY ganho. Os outros cenários com maior impacto na RCEI foram a exclusão do desperdício de blinatumomabe (isto é, considerando que a sobra em frasco-ampola de um paciente seria reaproveitada para outro paciente: R\$ 35.751) e a alteração do tempo de infusão (troca de bolsa em 48 ou 96 horas em vez de 24 horas: R\$ 35.515). A probabilidade de o blinatumomabe ser custo-efetivo foi de 65,7% na análise probabilística, considerando um limiar de R\$ 95.501. **Conclusões:** Blinatumomabe é custo-efetivo para pacientes pediátricos com LLA-B derivada em primeira recidiva de alto risco na perspectiva do SUS.

ABSTRACT

Objective: To estimate the cost-effectiveness of blinatumomab as the new standard treatment of consolidation in high-risk first relapse pediatric patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods:** A partitioned survival model with a lifetime horizon and a 4-week cycle was developed from the Brazilian public healthcare payer's perspective (SUS). Event-free survival and overall survival were extrapolated based on data from the 20120215 clinical trial using parametric functions. A 5% discount rate was used, and the impact of variations in model parameters and assumptions were explored in scenario analyses. **Results:** The discounted base case lifetime cost was R\$ 351,615 for blinatumomab vs. R\$ 97,770 for standard chemotherapy control group (HC3), with 9.96 QALYs gained with blinatumomab vs. 6.74 QALYs gained with HC3. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was R\$ 78,873/QALY. Considering an undiscounted scenario, the ICER was

Recebido em: 28/10/2021. Aprovado para publicação em: 02/02/2022.

1. Amgen, Rotkreuz, Suíça.

2. HTAnalyze, Porto Alegre, RS, Brasil.

3. Equipe de Transplante de Medula Óssea Pediátrico, Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil.

4. Hospital A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

5. Amgen, São Paulo, SP, Brasil.

6. Departamento de Hematologia do Hospital Infantil Sabará; Banco de Sangue de São Paulo, Grupo GSH, São Paulo, SP, Brasil.

7. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Amgen, Inc.

Financiamento: Amgen, Inc.

Autor correspondente: Raphael Schuetz. Avenida das Nações Unidas, 14.171, 22º andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000.

Telefone: +55 (11) 98954-8516. E-mail: rschuetz@amgen.com

R\$ 33,731/QALY gained. The other scenarios with the greatest impact on ICER were the exclusion of blinatumomab wastage (i.e., considering the use of leftover medication from one vial for a new infusion: R\$ 35,751) and the change in infusion time (48h or 96h bag instead of 24h bag, R\$ 35,515). The probability of cost-effectiveness with blinatumomab was 65,7% for a R\$ 95,501 threshold in the probabilistic sensitivity analysis. **Conclusions:** Blinatumomab is cost-effective for high-risk first relapse pediatric patients with Ph- B-ALL from a public healthcare payer's perspective.

Introdução

A leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLA-B) – doença dos linfoblastos, derivados de células-tronco linfoides – causa anemia, neutropenia e trombocitopenia, com comprometimento substancial da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). É a neoplasia maligna pediátrica mais comum (Katz *et al.*, 2015) e frequente causa de mortalidade relacionada ao câncer em crianças nos casos de recidiva (Carroll & Hunger, 2016). Por várias décadas, os regimes de quimioterapia com múltiplos fármacos têm formado a espinha dorsal do tratamento para pacientes pediátricos com LLA. Entretanto, a agressividade e a considerável toxicidade desse tratamento impõem ao paciente períodos recorrentes ou prolongados no hospital, com comprometimento ainda maior da QVRS.

Na LLA-B, pacientes com primeira recidiva de alto risco, definida como aquela que ocorre na medula óssea de forma muito precoce (<18 meses do diagnóstico) ou precoce (18 meses a partir do diagnóstico e <6 meses após o término do tratamento) na medula óssea, ou extramedular isolado muito precoce (Parker *et al.*, 2010), costumam ser tratados com terapia de indução e três blocos de quimioterapia de consolidação com o objetivo de atingir remissão completa (RC) e seguir para o transplante de medula óssea (Parker *et al.*, 2010; Paganin *et al.*, 2008; Domenech *et al.*, 2008). Embora a RC seja alcançada na maioria desses casos, muitos pacientes permanecem com doença residual mínima e enfrentam um prognóstico desanimador: metade recai novamente dentro de dois anos (Paganin *et al.*, 2008). A sobrevida de pacientes de alto risco é duas ou três vezes menor do que a de outras categorias de risco na primeira recidiva (Irving *et al.*, 2016; Rheingold *et al.*, 2019; Tallen *et al.*, 2010). Para esses pacientes com LLA recidivada/refratária (LLA R/R), novas terapias mais eficazes do que a quimioterapia de resgate convencional são necessárias. Diante da ausência de avanços significativos de tratamento por várias décadas, os esforços atuais estão focados no desenvolvimento de agentes com mecanismos de ação únicos e direcionados (Locatelli *et al.*, 2012).

No Brasil, até outubro de 2021, somente uma terapia-alvo já havia sido aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): o blinatumomabe, uma imunoterapia de agente único (Blinicyto SmPC, 2021), um construto de anticorpo biespecífico ativador de células T (*bispecific T-cell engager*, BiTE™) que utiliza o próprio sistema imunológico do paciente para combater o câncer. A segurança e a eficácia foram estabelecidas em pacientes pediátricos com LLA de linhagem de

células B (LLA-B derivada) Philadelphia negativo em primeira recidiva de alto risco. Assim, o objetivo do presente estudo foi estimar a custo-efetividade do blinatumomabe em comparação ao terceiro bloco de quimioterapia-padrão (HC3) nesse grupo de pacientes pediátricos.

Métodos

Para estimar a custo-efetividade do blinatumomabe *versus* HC3 em pacientes pediátricos com LLA-B derivada em primeira recidiva de alto risco, desenvolveu-se um modelo econômico baseado em dados do ensaio clínico 20120215 (Locatelli *et al.*, 2021b), que recrutou 108 pacientes com idade < 18 anos. A perspectiva de análise foi a do Sistema Único de Saúde (SUS). Um único tratamento comparador, HC3, foi implementado no modelo de custo-efetividade. No estudo 20120215, a quimioterapia de consolidação para alto risco foi administrada de acordo com o protocolo do *International study for the treatment of childhood relapsed ALL* (IntReALL). Além de clinicamente relevante, a HC3 é o único comparador para o qual existem dados de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de comparação direta disponíveis para o blinatumomabe. Os desfechos de saúde são expressos em termos de anos de vida ganhos (AVGs) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). A taxa de desconto utilizada para custos e efeitos em saúde foi de 5% (Brasil, 2021).

Estrutura do modelo

Um modelo de sobrevida particionado foi desenvolvido no Microsoft Excel®. Essa abordagem foi selecionada para representar a natureza progressiva e crônica da LLA R/R, com os pacientes passando por estados de saúde claramente definidos e mutuamente exclusivos: livre de eventos (LE), pós-evento (PE) e morte. O horizonte temporal *lifetime* foi escolhido tendo em vista que a morte reflete o curso natural da doença em pacientes pediátricos com LLA-B derivada Ph- em primeira recidiva de alto risco e que o tratamento com blinatumomabe provavelmente impacta a sobrevida de longo prazo.

Estimativas do modelo

Os parâmetros utilizados no modelo são apresentados na Tabela 1.

Sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG)

A distribuição dos pacientes em cada estado de saúde (LE, PE e morte) foi estimada usando funções de sobrevida paramétricas ajustadas para os dados de SLE e SG do ensaio

clínico 20120215 (Locatelli *et al.*, 2012). Os dados do ensaio clínico 20120215 também foram utilizados para a análise econômica do caso base. Tendo em vista a duração do ensaio 20120215, de 22,4 meses, as curvas foram extrapoladas para

análise de SLE e SG para estimar os ganhos em termos de AVGs e QALYs com blinatumomabe contra HC3 no horizonte *lifetime*. As predições foram realizadas pelo ajuste de funções paramétricas.

Tabela 1. Parâmetros do modelo*

Parâmetro/variável de entrada	Caso base	Distribuição da análise de sensibilidade probabilística	Referência
Características dos pacientes			
Peso (kg)	27,49	Normal	20120215
Área de superfície corpórea (m ²)	0,94	Normal	20120215
Custo unitário de aquisição do medicamento (R\$)			
Blinatumomabe, frasco ampola de 38,5 mcg (IV)	8.904,20	–	Preço máximo de venda ao governo (PMVG) CMED + 18%
Custo unitário da quimioterapia HC3, por ciclo	1.381,76	–	SIGTAP Datasus
Custo unitário da administração (R\$)			
Diária hospitalar	552	Gama	Datasus
Consulta ambulatorial	10	Gama	SIGTAP Datasus
Número de diárias hospitalares			
Blinatumomabe	28	Normal	20120215
HC3	6	Normal	Presumido
2ª terapia de resgate	16,8	Normal	Dombret <i>et al.</i> , 2018
Blinatumomabe, LE	0,76	Beta	TOWER
Blinatumomabe, PE	0,67	Beta	TOWER
HC3, LE	0,69	Beta	TOWER
HC3, PE	0,56	Beta	TOWER
Utilidades (≥5 anos), blinatumomabe e HC3			
<35 anos de idade	0,901	Beta	TOWER
35-49 anos de idade	0,876	Beta	TOWER
≥50 anos de idade	0,858	Beta	TOWER
%TCTH, blinatumomabe	0,89	Beta	20120215
%TCTH, HC3	0,85	Beta	20120215
Custo do TCTH inicial (R\$)	94.254,25	Gama	Datasus
Custo anual pós-TCTH (R\$)			
1-12	1.812,63	Gama	Datasus
13-24 meses	407,18	Gama	Datasus
Hazard ratios de SLE e SG^c			
SLE: blinatumomabe x HC3	0,333	Log-normal	20120215
SLE dependente do tempo: blinatumomabe x HC3, período 1	0,192	Multinormal	20120215
SLE dependente do tempo: blinatumomabe x HC3, período 2	0,503	Multinormal	20120215
SG: blinatumomabe x HC3	0,333	Log-normal	20120215
SG dependente do tempo: blinatumomabe x HC3, período 1	0,631	Multinormal	20120215
SG dependente do tempo: blinatumomabe x HC3, período 2	0,295	Multinormal	20120215

* Cálculo realizado considerando um ciclo de blinatumomabe (28 dias). 20120215: ensaio clínico 20120215 (Locatelli *et al.*, 2021); CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; Datasus: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde; HC3: três blocos de quimioterapia de consolidação; IV: intravenoso; LE: livre de eventos; PE: pós-evento; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de eventos; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde; TCTH: transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas; TOWER: ensaio clínico TOWER (Kantarjian *et al.*, 2017).

Diversos modelos paramétricos foram considerados (modelos com fração de cura, modelos paramétricos padrão de sobrevida comumente utilizados e modelos flexíveis com *splines* cúbicas). Tanto os modelos paramétricos padrão como os modelos com fração de cura (que tratam a população de pacientes como um *mix* heterogêneo de pacientes curados e não curados, considerando que os pacientes curados não enfrentam excesso de risco de um dado evento, por exemplo, morte, e que os pacientes não curados enfrentam risco extra, conforme modelado por uma distribuição paramétrica padrão de sobrevida) foram explorados utilizando as distribuições de Weibull, log-logística, exponencial, Gompertz, gama generalizada e log-normal (NICE, 2013). Para cada tipo de modelo e distribuição paramétrica, três abordagens de modelagem foram consideradas: ajuste conjunto para os braços blinatumomabe e HC3; ajuste separado para os braços blinatumomabe e HC3; aplicação de *hazard ratios* (HR) (constantes ou tempo-dependentes) às estimativas de SLE e SG relativas a HC3 para obtenção de SLE e SG para blinatumomabe.

Para os modelos com fração de cura ajustados conjuntamente, duas abordagens foram exploradas, para contemplar o impacto do blinatumomabe na sobrevida. Na primeira, considerou-se que o tratamento com blinatumomabe afetava apenas a probabilidade de cura; o *hazard* de sobrevida entre aqueles que não foram curados foi o mesmo para pacientes tratados com blinatumomabe e aqueles tratados com HC3. Na segunda, considerou-se que covariáveis de tratamento impactavam tanto a fração de cura quanto o HR ou fator de aceleração (FA) para a distribuição paramétrica basal (o uso de HR ou FA dependia da distribuição específica). Com essa abordagem, tanto a fração de cura como o *hazard* para os não curados eram diferentes nos grupos blinatumomabe e HC3, embora os riscos para os não curados tenham sido restringidos para permitir o mesmo formato em ambos os grupos.

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

Para a SLE, a distribuição-padrão de Gompertz ajustada conjuntamente foi selecionada para utilização no caso base,

por apresentar o melhor ajuste estatístico e bom ajuste na análise visual. Para SG, o modelo de Weibull com fração de cura ajustado conjuntamente (segunda abordagem, com covariáveis de tratamento impactando tanto a fração de cura quanto o HR ou FA para a distribuição paramétrica basal) foi selecionado para utilização no caso base por combinar um dos melhores BICs, melhor ajuste visual aos dados da curva de Kaplan-Meier e plausibilidade clínica das taxas de *hazard* e razão de HR para SG ao longo do tempo. As projeções de SG em longo prazo obtidas, tanto para o blinatumomabe como para HC3, foram consideradas clinicamente plausíveis, tendo em vista as taxas efetivas de SG observadas no estudo ALL-REZ BFM 87 (Einsiedel *et al.*, 2005) e HR observado (i.e., ausência de benefício do tratamento além do horizonte de cinco anos).

Os modelos de sobrevida foram estimados com a utilização do pacote *flexsurv* do R, adequado para modelagem paramétrica de sobrevida e que permite a exploração de uma ampla gama de modelos (Jackson, 2016).

Extrapolação da sobrevida de longo prazo e tratamentos subsequentes

Os pacientes que estivessem vivos após cinco anos foram considerados curados e sujeitos a um risco de mortalidade igual ao da população geral pareada por idade e sexo no Brasil (Human Mortality Database, 2020), ajustado pelas taxas de mortalidade padronizadas (TMP) como fator de correção para capturar o excesso de risco de mortalidade resultante de efeitos tardios dos tratamentos de câncer (como neoplasias subsequentes ou cardiopatia). A aplicação da TMP, multiplicando a mortalidade da população em geral na fração curada de pacientes, é geralmente aceita para avaliações econômicas nas quais os pacientes são considerados funcionalmente curados (NICE, 2017, 2018; CADTH, 2019).

No modelo de custo-efetividade, todos os pacientes que entraram no estado PE receberam tratamentos antileucêmicos subsequentes com diferentes quimioterapias de resgate (FLAG-IDA – fludarabina, citarabina em alta dose, idarrubicina e fator estimulador de colônia de granulócitos e hiper-CVAD – ciclofosfamida, vincristina, adriblastina e dexametasona), que refletem os padrões de tratamento utilizados para LLA R/R no Brasil. Para ambos os braços, considerou-se que 100% dos pacientes receberam tratamento anticâncer subsequente.

Partiu-se do pressuposto de que os pacientes modelados iniciariam o tratamento posterior no momento da ocorrência de um evento (ou seja, sem intervalo entre o evento e o tratamento subsequente), tendo em vista o caráter de urgência médica das recidivas. Ao iniciar o tratamento subsequente, os pacientes acumularam custos de tratamento pelo tempo médio pelo qual os tratamentos foram administrados. Para efeitos do modelo de custo-efetividade, e refletindo a perspectiva brasileira, o pressuposto para a duração do tratamento posterior foi de dois ciclos.

Estado de saúde e utilidades de evento

Considerando a ausência de dados de qualidade de vida em pacientes pediátricos com LLA em primeira recidiva de alto risco, o modelo foi parametrizado com dados de QVRS do ECR multicêntrico de fase III TOWER, que comparou o blinatumomabe com quimioterapia-padrão em pacientes adultos com LLA-B derivada R/R (Kantarjian *et al.*, 2017). No TOWER, a QVRS foi avaliada com o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30), em 342 dos 405 pacientes randomizados (Topp *et al.*, 2018). Os dados de QVRS do EORTC QLQ-C30 foram posteriormente convertidos em um escore de utilidade usando a medida baseada em preferências EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D), mediante métodos de mapeamento (*mapping*) descritos por Longworth *et al.* (Longworth *et al.*, 2014).

No presente modelo, foram utilizados valores de utilidade remapeados de pacientes com resposta à terapia e sem histórico de terapia de resgate, para minimizar a diferença entre as populações dos estudos TOWER e 20120215 (Severin *et al.*, 2018). Isso significa que o número de pacientes incluídos na análise foi reduzido de 342 para 120 (35 pacientes em tratamento-padrão e 85 no braço blinatumomabe). No TOWER, os valores de utilidade foram maiores para pacientes no braço blinatumomabe do que para pacientes em tratamento-padrão, provavelmente devido à menor toxicidade associada ao blinatumomabe do que ao tratamento-padrão. Para a presente análise, considerou-se que os valores de utilidade dos pacientes que receberam blinatumomabe seriam compatíveis com os dos pacientes que receberam blinatumomabe no estudo TOWER e que os valores de utilidade daqueles no braço HC3 seriam compatíveis com os dos pacientes do TOWER que receberam tratamento-padrão.

Devido ao seguimento curto do estudo TOWER em relação ao horizonte de tempo do modelo, a extrapolação dos valores de utilidade com base nesse estudo tem uma carga substancial de incerteza. Especificamente, há incerteza quanto ao tempo pelo qual as diferenças nos valores de utilidade entre o tratamento com blinatumomabe e HC3 seriam mantidas. Além disso, como os pacientes que sobrevivem até cinco anos têm potencial de cura, considerou-se que seria razoável usar valores de utilidade representativos para a população em geral, em vez de estimativas específicas à doença além de cinco anos. Portanto, na análise do caso base, os valores de utilidade para pacientes com sobrevida maior que cinco anos foram derivados de estudo que aplicou o EQ-5D no Brasil, na população geral (Zimmermann *et al.*, 2017). Partiu-se do pressuposto de que não havia diferença de utilidades entre os braços blinatumomabe e HC3 além do horizonte de cinco anos.

Desutilidades advindas de eventos adversos (EAs) não foram incorporadas ao modelo, pois presumiu-se que qualquer efeito negativo da doença ou do tratamento na QVRS seria capturado pelas avaliações com o EORTC QLQ-C30.

Eventos adversos

EAs não foram incluídos explicitamente no modelo de custo-efetividade, pois presumiu-se que seriam capturados nos custos de internação e atendimento ambulatorial. O perfil de segurança do blinatumomabe no estudo 20120215 foi favorável, com menores incidências de EAs graves (24% x 43%) e EAs de grau ≥ 3 (57% x 82%) do que no braço HC3 (20120215 Primary Analysis CSR, 2019). Portanto, considerou-se como conservadora a abordagem de não inclusão de EAs no modelo.

Custos

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

Aquisição de medicamentos

Os custos de aquisição do blinatumomabe foram estimados com base na posologia definida em protocolo, no custo por frasco-ampola e no valor médio de área de superfície corporal (0,94 m²) constatado no estudo 20120215. No estudo 20120215, o blinatumomabe foi administrado como infusão endovenosa contínua ao longo de quatro semanas em ciclo único. Durante esse ciclo, a dose de blinatumomabe foi de 15 mcg/m²/dia, o que corresponde a uma dose diária de 14,1 mcg. Visando a uma estimativa conservadora de custo do blinatumomabe, incluiu-se uma provisão de desperdício no caso base. Portanto, calcularam-se os custos com base em um frasco-ampola (conteúdo aproximado: 28,5 mcg de fármaco utilizável) por aplicação, resultando em um custo por ciclo de R\$ 249.318,00.

O custo para a segunda quimioterapia de resgate padrão foi estimado considerando-se o valor da APAC para quimioterapia de câncer na infância e adolescência – terceira linha (03.04.07.004-1), ou seja, R\$ 800,00 por ciclo. Assumiu-se que pacientes em segunda terapia de resgate seriam tratados em regime hospitalar, com 16,8 diárias de hospitalização por ciclo, com base em um estudo francês de análise retrospectiva de prontuários de adultos com LLA-B derivada recidivada/refratária (Locatelli *et al.*, 2021a).

Administração

O caso base pressupõe que os pacientes tratados com blinatumomabe são hospitalizados pela duração completa do ciclo (28 dias). O custo por ciclo para as diárias hospitalares seria de R\$ 15.450 para o blinatumomabe, R\$ 3.311 para HC3 e R\$ 9.270 para a segunda terapia de resgate.

Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH-alo)

A proporção de pacientes submetidos ao TCTH-alo no modelo foi de 88,9% no braço blinatumomabe e de 85,2% no braço HC3, com base nos dados do estudo 20120215 (20120215 Primary Analysis CSR, 2019). No Brasil, o custo inicial

do TCTH-alo é de R\$ 94.254 (Dombret *et al.*, 2016). Esse valor inclui todos os custos relacionados a atividades de identificação do doador, coleta das células-tronco e preparo para o transplante. Além dos custos iniciais do TCTH-alo, o modelo considera os custos de seguimento após o transplante, estimados em R\$ 1.812,63 no primeiro ano e em R\$ 407,12 no segundo ano pós-transplante, já ponderando os custos pelo tempo médio esperado de atendimento (Dombret *et al.*, 2016).

Cenários

Foram realizadas análises de cenário para avaliar o possível impacto de parâmetros, configurações ou pressupostos alternativos nos resultados do modelo. A Tabela 2 resume todos os cenários considerados, com seus detalhamentos nos parágrafos subsequentes.

O estudo ELIANA avaliou a eficácia e a segurança do tisagenlecleucel em pacientes com LLA-B pediátrica extensivamente tratada (Datusus, 2021). Os dados de utilidade baseada em preferências foram coletados diretamente dos pacientes, mediante aplicação do EQ-5D (estado LE: 0,83; estado PE: 0,68) (Laetsch *et al.*, 2019). Para o caso base, deu-se preferência aos dados de utilidade obtidos do TOWER, e não aos estimados a partir do ELIANA, pois os dados do primeiro efetivamente representavam QVRS de pacientes tratados com blinatumomabe e também eram mais conservadores.

Também foram analisados cenários com diferentes tempos de infusão para o blinatumomabe. Na análise do caso base, os custos do blinatumomabe foram calculados assumindo um tamanho de bolsa de infusão com capacidade para 24 horas de infusão, com desperdício considerável. No entanto, devido à possibilidade de utilizar uma bolsa preparada para tempo maior de infusão, que acomode o conteúdo de vários frascos (equivalendo a uma troca de bolsa a cada 48, 72 ou 96 horas), é possível reduzir o desperdício de blinatumomabe (Tabela 3). Por exemplo, se o tamanho da bolsa for maior do que o suficiente para a dose diária, a dose restante que não for usada no dia pode ser usada na infusão seguinte.

Considerando a ausência de desperdício, o custo por ciclo do blinatumomabe foi de R\$ 125.549, contra R\$ 249.318 com desperdício. O custo por ciclo de HC3 não variou nesse cenário (R\$ 1.382,00).

Explorou-se também um cenário no qual o paciente seria hospitalizado somente nos três primeiros dias do ciclo, como no protocolo do estudo 20120215 (Thielen *et al.*, 2020). Nessa análise de cenário, para o restante do ciclo (25 dias), assumiu-se que os pacientes receberiam a infusão de blinatumomabe em regime ambulatorial, com troca da bolsa a cada dois dias (ou seja, bolsa para 48 horas). Para a HC3, assumiu-se que os pacientes permanecem internados por toda a duração do tratamento (seis dias). Esse pressuposto é considerado

Tabela 2. Descrição dos cenários analisados*

Cenário	Pressuposto do caso base	Pressuposto do cenário
Varição nas taxas de desconto	5% para custos e QALYs	0 a 10% para custos e QALYs
Utilidades do estudo ELIANA	Utilidades derivadas de um subgrupo do estudo TOWER (adultos com LLA R/R sem terapia de resgate prévia)	Usa utilidades derivadas do estudo ELIANA (tisagenlecleucel em pacientes com LLA pediátrica extensivamente pré-tratada)
Exclusão do desperdício de blinatumomabe	Desperdício incluído no modelo para todos os pacientes	Nenhum desperdício incluído no modelo para os pacientes
Varição tempos de infusão (redução do desperdício)	Inclui desperdício (bolsa para 24 horas)	Bolsa para 48 horas Bolsa para 72 horas Bolsa para 96 horas
No. de diárias hospitalares (bula)	28 dias de internação	Apenas 3 dias de internação, como no protocolo 20120215

* ELIANA: ensaio clínico ELIANA (Laetsch *et al.*, 2019); QALYs: anos de vida ajustados para qualidade; LLA; leucemia linfoblástica aguda; LLA R/R: leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária; TOWER: ensaio clínico TOWER (Kantarjian *et al.*, 2017).

Tabela 3. Custo do blinatumomabe por ciclo dependendo do tempo de infusão em que a bolsa foi preparada

Tempo de infusão	Nº de bolsas por ciclo	Nº de frascos por bolsa*	Nº de frascos por ciclo†	Custo por ciclo (R\$)
24 horas (caso base)	28	1	28	249.318
48 horas	14	1	14	124.659
72 horas	9 [†]	2	19	169.180
96 horas	7	2	14	124.659

* Número de bolsas arredondado para baixo; para cobrir o dia restante do ciclo, adiciona-se 1 frasco-ampola ao total de 18 frascos por ciclo. †O número de frascos por bolsa considerando uma dose de 15 mcg foi obtido do Resumo das Características do Medicamento do blinatumomabe.

conservador, pois pacientes em HC3 geralmente apresentam efeitos colaterais graves que podem exigir hospitalização prolongada (Dombret *et al.*, 2016).

Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros-chave do modelo foram variados usando intervalos de confiança (IC) de 95% ou erro-padrão (EP) com base em dados empíricos, quando disponíveis. Na ausência de dados, foram usados valores correspondentes a $\pm 20\%$ dos valores do caso base.

Análise de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) mediante simulação de Monte Carlo de segunda ordem.

A incerteza nas probabilidades de sobrevida foi representada por meio da incerteza nos parâmetros estimados do modelo de sobrevida, representados pela matriz de variância-covariância conjunta deles e também pela incerteza em torno do efeito do tratamento, derivada da análise de regressão de Cox, quando aplicável (Briggs *et al.*, 2006).

As utilidades foram variadas de acordo com distribuições beta. Assumiu-se que os custos de utilização de recursos de saúde seguiriam uma distribuição gama. Como não havia informações sobre a variabilidade de alguns desses parâmetros, o EP foi considerado como sendo de 20% da estimativa pontual.

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

A simulação de Monte Carlo foi executada com 5.000 iterações.

Resultados

Resultados do caso base

O modelo de custo-efetividade com horizonte temporal *lifetime* revelou uma RCEI de R\$ 78.873 por QALY ganho com o uso de blinatumomabe em vez de HC3. A Tabela 4 resume os desfechos de saúde e custo previstos para o blinatumomabe e para a HC3, bem como desfechos incrementais para a comparação entre os dois tratamentos.

Análise de cenários

A Tabela 5 apresenta os resultados para os cenários considerados. O maior impacto na RCEI foi observado no cenário sem descontos, com RCEI de R\$ 33.731/QALY ganho, seguido pela exclusão do desperdício e variação na bolsa de infusão, com resultados de redução também expressivos. O único cenário que gerou aumento expressivo na RCEI foi o de 10% de desconto.

Análise probabilística

A Figura 1 apresenta as curvas de aceitabilidade da custo-efetividade (CEAC) do blinatumomabe em comparação com a HC3. Com um limiar de R\$ 95.501, equivalente a cerca de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* brasileiro, o blinatumomabe tem 65,7% de probabilidade de ser custo-efetivo em relação a HC3.

Tabela 4. Resultados do caso base, blinatumomabe x HC3

Tratamento	Desfechos absolutos			Desfechos incrementais			RCEI (R\$)	
	Custo (R\$)	AVG	QALY	Custo (R\$)	AVG	QALY	AVG	QALY
Blinatumomabe	351.615	11,73	9,96	253.845	3,36	3,22	75.495	78.873
HC3	97.770	8,36	6,74	–	–	–	–	–

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

Tabela 5. Resultados das análises de cenário: blinatumomabe x HC3

Cenário	Custo incremental (R\$)	QALYs incrementais	RCEI (R\$/QALY)	Diferença x caso base
10% de desconto	254.194	2,32	109.736	30.863
Sem descontos	257.348	7,63	33.731	-45.142
Exclusão do desperdício de blinatumomabe	132.936	3,72	35.751	-43.122
Utilidades do estudo ELIANA	254.596	3,55	71.637	-7.236
Nº de diárias hospitalares (bula de blinatumomabe)	241.164	3,72	64.857	-14.016
Varição da bolsa de infusão				
48 h	132.061	3,72	35.515	-43.357
72 h	175.823	3,72	47.284	-31.588
96 h	132.061	3,72	35.515	-43.357

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

Resultados das análises de sensibilidade

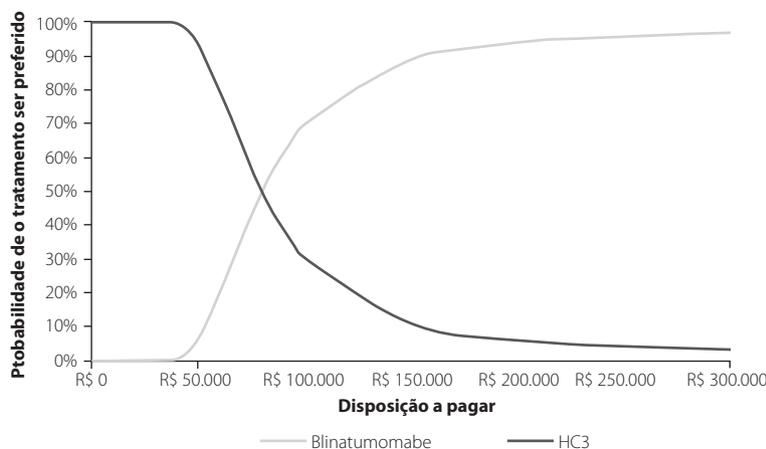
Os 10 parâmetros que tiveram o maior impacto na RCEI quando variados entre seus limites superior e inferior na análise de sensibilidade univariada determinística são apresentados na Figura 2. Os resultados foram mais sensíveis aos parâmetros de Weibull da distribuição de SG, taxas de transplante e utilidades.

Discussão

O presente estudo avaliou, na perspectiva do SUS, a custo-efetividade do blinatumomabe para tratamento de LLA-B derivada Ph- em pacientes pediátricos em primeira recidiva de alto risco. Para cada morte pediátrica causada por LLA-B, o número de anos de vida perdidos devido à doença é substancial; na maioria dos países, os pacientes com LLA-B

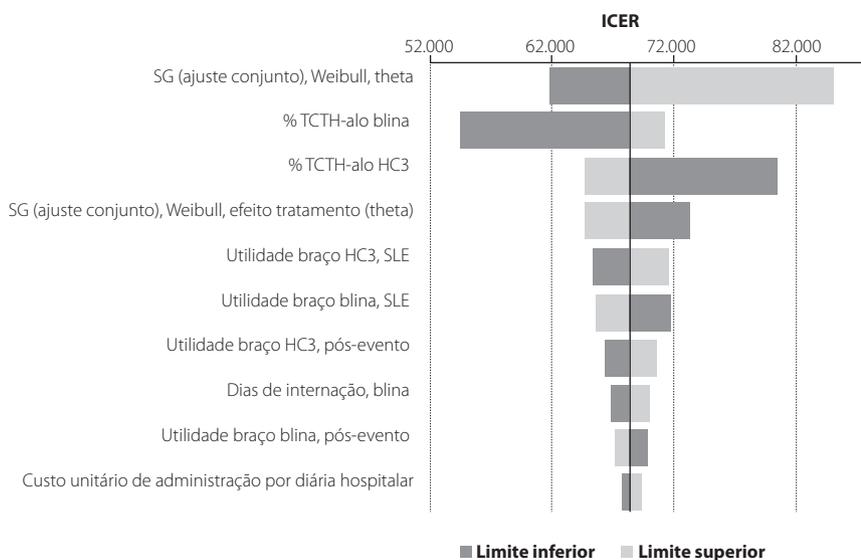
pediátrica que não sobrevivem à doença morrem, em média, 70 a 75 anos antes do esperado (Katz *et al.*, 2015).

Na primeira recidiva, o objetivo principal do tratamento é a segunda RC (RC2). A RC torna-se cada vez mais difícil com cada nova linha de terapia de resgate; portanto, o tratamento precoce com as terapias mais eficazes para atingir e manter a RC2 é crucial para a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente. Atualmente, o tratamento para pacientes com primeira recidiva de alto risco – terapia de indução e três blocos de quimioterapia de consolidação – pode resultar em mortalidade ou sequelas de longo prazo para os sobreviventes, além de representar uma carga direta para pacientes, famílias e sistema de saúde. Sendo assim, é importante a busca por tratamentos que sejam mais eficazes do que a quimioterapia



HC3: quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3.

Figura 1. Curva de aceitabilidade da custo-efetividade: blinatumomabe x HC3.



HC3: terceiro bloco de quimioterapia de consolidação para pacientes de alto risco; LE: livre de eventos; SG: sobrevivência geral; SLE: sobrevivência livre de eventos; PE: pós-evento; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TCTH-alo: transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas.

Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade determinística, blinatumomabe x HC3.

de resgate convencional, associados a remissões moleculares hematológicas mais robustas/duráveis, que ofereçam melhor chance de sobrevida prolongada ou cura e que tenham mecanismos de ação direcionados e possam ser administradas como agentes únicos, o que pode contornar algumas das toxicidades associadas à quimioterapia. Vale notar que a alternativa do TCTH-alo (Locatelli *et al.*, 2012; Cooper & Brown, 2015; Hochberg *et al.*, 2013; National Cancer Institute, 2018; Pulsipher *et al.*, 2014), geralmente reservada para pacientes com primeira recidiva de alto risco, também é limitada, entre outros aspectos pela falta de doadores compatíveis (Locatelli *et al.*, 2012). Um segundo TCTH-alo também pode ser inviável, pela impossibilidade de atingir a remissão hematológica, por morte tóxica precoce ou por toxicidade grave do órgão relacionada à quimioterapia de resgate (Mehta *et al.*, 1997).

Nesse sentido, o blinatumomabe, um agente imunoterápico único, representou um avanço importante no tratamento de LLA-B derivada Ph- em pacientes de alto risco, tanto adultos quanto crianças. De fato, além de já aprovado pela Anvisa para uso pediátrico no Brasil, o blinatumomabe está listado como terapia para adolescentes, adultos jovens e adultos recomendada em categoria 1, ou seja, com fortes evidências científicas, pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) nos EUA (Parker *et al.*, 2010). Conforme apontam Delea *et al.* (Delea *et al.*, 2017), o blinatumomabe tem demonstrado vantagens em relação ao tratamento-padrão com quimioterapia em desfechos como taxa de resposta hematológica, RC e QVRS.

No presente estudo, o blinatumomabe foi custo-efetivo em relação a HC3 na perspectiva do SUS, com RCEI/QALY de R\$ 78.873, bem abaixo do limiar de R\$ 95.501, que representa três vezes o PIB (R\$ 31.833,50 em 2019). Considerando o cenário sem descontos, a RCEI/QALY de R\$ 33.731 é ainda mais atrativa, chegando muito perto do valor de uma vez o PIB. Isso é esperado para terapias como o blinatumomabe, em que o custo é todo incorrido no início do acompanhamento, com benefícios colhidos ao longo do tempo. Nesses casos, a taxa de desconto penaliza substancialmente a intervenção, sendo bastante razoável verificar a RCEI sem aplicação de desconto. Ainda, os cenários sem desperdício ou diminuição do desperdício também tiveram grande impacto na RCEI (RCEI de R\$ 35.751 para reaproveitamento da sobra em frasco-ampola de um paciente para outro paciente e RCEI de R\$ 35.515 para alteração da bolsa de infusão para 48 ou 96 horas em vez de 24 horas). É possível justificar uma redução do desperdício de blinatumomabe e dos custos de medicamento correspondentes, porque existem bolsas preparadas em diferentes tempos de infusão que permitem 24, 48, 72 e 96 horas de infusão contínua e, conseqüentemente, que implicam diferentes custos de medicamento. Com as bolsas preparadas para tempo de infusão maior, também se diminui o desperdício associado ao frasco-ampola contendo 38,5 µg de blinatumomabe em pó.

Como limitação do presente estudo, deve-se mencionar o uso de dados de um ensaio clínico (20120215) com curta duração (22,4 meses), o que gerou a necessidade de extrapolar as curvas. Considera-se, porém, que os ajustes estatísticos foram adequados, com extrapolações de longo prazo plausíveis também do ponto de vista clínico. Além disso, não foram considerados efeitos adversos do tratamento. Entretanto, o perfil de segurança do blinatumomabe no estudo 20120215 foi favorável, com menores incidências de EAs graves (24% x 43%) e EAs de grau ≥ 3 (57% x 82%) do que no braço HC3 (20120215 Primary Analysis CSR, 2019). Portanto, considerou-se como conservadora a abordagem de não inclusão de EAs no modelo.

Em conclusão, a presente análise demonstrou probabilidade de custo-efetividade de 65,7% do blinatumomabe em relação a HC3 para um limiar de R\$ 95.501. Juntamente com resultados favoráveis relatados anteriormente por ensaios clínicos (Locatelli *et al.*, 2021b) e estudos de custo-efetividade (Mehta *et al.*, 1997), nossos achados justificam o uso do blinatumomabe no contexto do SUS em pacientes pediátricos com LLA-B derivada Ph- em primeira recidiva de alto risco.

Referências bibliográficas

- 20120215 Primary Analysis CSR. Study 20120215 primary analysis clinical study report. Amgen data on file. 2019. Report date: 27 April 2020.
- Blinicyto SmPC. Blincyto (blinatumomab) 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion. Summary of product characteristics. Last updated: 18 October 2021. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5064/smpc/print>. Accessed on: Oct 10, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2021. Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(1):12-8.
- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- CADTH. Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia: Economic Review Report. 2019. Available from: <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell->. Accessed on: Feb 5, 2021.
- Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):61-73.
- Datasus. 2021. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Accessed on: Mar 10, 2021.
- Delea TE, Amdahl J, Boyko D, Hagiwara M, Zimmerman ZF, Franklin JL, et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *J Med Econ*. 2017;20(9):911-22.
- Dombret H, Thomas X, Chevallier P, Nivot E, Reitan J, Barber B, et al. Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review. *J Med Econ*. 2016;19(11):1034-9.
- Domenech C, Mercier M, Plouvier E, Puraveau M, Bordigoni P, Michel G, et al. First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor

- acute lymphoblastic leukaemia: results of the Cooprall-97 study. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2461-9.
- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7942-50.
- Hochberg J, Khaled S, Forman SJ, Cairo MS. Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2013;161(1):27-42.
- Human Mortality Database. University of California BU, and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available from: www.mortality.org or www.humanmortality.de. Accessed on: Nov 24, 2020.
- Irving JA, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128(7):911-22.
- Jackson C. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *Journal of Statistical Software*. 2016;70(8):1-33. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=flexsurv>. Accessed on: Feb 5, 2021.
- Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2017;376(9).
- Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015;26(11):1627-42.
- Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, Dietz AC, Pulsipher MA, Bittencourt H, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1710-8.
- Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-16.
- 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-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Supplementary online material (Protocol). *JAMA*. 2021a.
- 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*. 2021b;325(9):843-54.
- Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.
- Mehta J, Powles R, Treleaven J, Horton C, Meller S, Pinkerton CR, et al. Outcome of acute leukemia relapsing after bone marrow transplantation: utility of second transplants and adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(7):709-19.
- National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ) – Health Professional Version. Last updated: 30 November 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>. Accessed on: 10 Nov, 2018).
- NICE Decision Support Unit. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2013.
- NICE. Single Technology Appraisal. Blinatumomab for treating Philadelphia-chromosome-negative relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia [ID804] Committee Papers. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/documents/committee-papers>. Accessed on: Feb 5, 2021.
- NICE. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years. [TA554] 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554>. Accessed on: Feb 5, 2021.
- Paganin M, Zecca M, Fabbri G, Polato K, Biondi A, Rizzari C, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(12):2193-200.
- Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9757):2009-17.
- Pulsipher MA, Wayne AS, Schultz KR. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(10):1259-65.
- Rheingold SR, Ji L, Xu X, Devidas M, Brown PA, Gore L, et al. Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl):10008.
- Severin F, Delea T, Amdahl J, Hagiwara M, Boyko D, Sabatelli L, et al. Benefit of early treatment with blinatumomab: long-term survival outcomes for adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia receiving first vs. subsequent salvage therapy. Poster presented at: European Hematology Association 23rd Annual Meeting; 14-17 June 2018.
- Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2339-47.
- Thielen FW, van Dongen-Leunis A, Arons AMM, Ladestein JR, Hoogerbrugge PM, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-Cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. *Eur J Haematol*. 2020;105(2):203-15.
- 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.
- Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. *Braz J Psychiatry*. 2017;39(1):62-8.