



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 21, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2021.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de adultos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 678/2021 e o Relatório de Recomendação nº 682 – Novembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto.

Parágrafo único. As diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral de leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo do adulto, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo do adulto.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 312, de 27 de março de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 60, de 28 de março de 2013, seção 1, páginas 92.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

HÉLIO ANGOTTI NETO

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE ADULTOS

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) caracteriza-se pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfóide, na medula óssea, sangue periférico e órgãos linfóides. A LLA é classificada na categoria de neoplasias de linhagem B ou T^{1,2}. A LLA tem algumas variantes biologicamente distintas, entre elas a leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph⁺)^{3,4}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a LLA Ph⁺ como t(9;22)(q34;q11.2) ou BCR-ABL1 positivo^{3,4}. Isto se deve a que essa anormalidade cromossômica envolve o gene ABL1 (gene da leucemia de Abelson), localizado no cromossoma 9, e o gene BCR (“breakpoint cluster region”, em Inglês = região de ponto de quebra), no cromossoma 22². O gene BCR-ABL1 é devido a uma translocação, ocorrida durante a divisão celular na medula óssea, entre os cromossomas 9 e 22^{5,6}. Neste subtipo de LLA, as células com material genético mutante que se multiplicam são as que possuem o cromossoma Philadelphia^{3,4}. A positividade para o gene BCR-ABL1, detectado por exame molecular, geralmente indica pior prognóstico para a doença⁷, porém o surgimento de novas terapias, a incorporação do monitoramento da doença residual mínima (DRM) e a maior segurança do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico têm trazido melhores resultados em caso de pacientes já tratados de LLA e de pacientes idosos com LLA.⁶

A literatura especializada relata que a prevalência da LLA Ph⁺ é de 3% entre crianças com menos de 15 anos, aumentando para cerca de 30% a partir dos 30 anos e ocorrendo em mais de 50% dos casos de LLA diagnosticados após os 65 anos de idade^{8,9}. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que, para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados 5.920 casos novos de leucemia entre homens e 4.890, entre mulheres¹⁰. Esses números correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos para cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres¹⁰.

A LLA Ph⁺ está associada a características clínicas adversas e persistência de DRM. A apresentação da LLA Ph⁺ é semelhante à de outras LLA com história de início agudo (evolução de menos de 3 meses) caracterizada por febre (50%), sangramento (50%), sintomas inespecíficos (25%) e dor osteoarticular (15%). Ao exame físico inicial, síndrome anêmica (80%-100%), hepatomegalia (40%) e esplenomegalia (60%) são comuns, e o acometimento do sistema nervoso central (SNC) é menos frequente (1%-3%). O diagnóstico é feito por exames capazes de identificar a presença do cromossoma Ph⁺ no sangue periférico (SP) ou na medula óssea (MO): citogenético, hibridização *in situ* (*In Situ Hybridization* - ISH, sigla em Inglês) ou técnica de biologia molecular. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomenda que o diagnóstico seja feito, também, por técnica de biologia molecular, chamada reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (*Real Time Polymerase Chain Reaction* - RT-PCR, sigla em Inglês), qualitativa e quantitativa¹¹.

O tratamento da LLA Ph⁺ é poliquimioterapia, cujo protocolo é padronizado pelo hospital, com ou sem TCTH. O mesilato de imatinibe, um inibidor de tirosinoquinase (ITQ; em Inglês, TKI – *tyrosine kinase inhibitor*) é um composto 2-fenil-aminopirimidina que inibe seletivamente essa enzima¹²⁻¹⁴. Este medicamento é associado tanto à poliquimioterapia quanto ao TCTH^{15,16}.

Historicamente, pacientes com LLA Ph+ são de mau prognóstico, com uma taxa de sobrevida livre de doença (SLD) de 10%-20%. O TCTH com doador compatível foi amplamente utilizado como tratamento de consolidação, melhorando essa taxa de SLD para 30%-65% entre os que recebiam o TCTH em primeira remissão completa (RC). Em casos de primeira RC, o TCTH foi curativo em uma pequena proporção de pacientes, com apenas 5%-17% de SLD. A utilização de inibidor da tirosinoquinase (ITQ) tem revolucionado a terapia das leucemias Ph+¹⁶.

Um estudo que incluiu 268 pacientes adultos com LLA Ph+, distribuídos em dois braços (poliquimioterapia de intensidade reduzida mais imatinibe em dose alta *versus* HiperCVAD mais imatinibe em dose padrão), obteve, em um seguimento médio de 4,8 anos, 5 anos de sobrevida livre de eventos e uma sobrevida global estimada, respectivamente, de 37,1% e 45,6%, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois braços. O TCTH alogênico associou-se a um significativo benefício na sobrevida livre de recaída leucêmica.¹⁷

A presença da t(9;22)(q34;q11.2), abrangendo os genes BCR e ABL1, é predominante em adultos e está associada a uma sobrevida livre de doença de 10%-20%, a despeito de tratamentos intensivos⁸. A despeito da idade, a recaída leucêmica é uma situação intransponível em muitos casos, sendo que a maior taxa de recaída observada entre adultos com LLA é possivelmente devida à doença ser de alto risco, do ponto de vista citogenético e molecular, e manter DRM persistente.⁵

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios de uso do mesilato de imatinibe no tratamento da leucemia linfoblástica aguda Ph+ e do linfoma linfoblástico Ph+, com o objetivo de orientar o que é válido e não válido técnico-cientificamente, com base em evidências que garantam a segurança dos tratamentos, e as efetividade e reprodutibilidade terapêuticas, para orientar condutas e protocolos assistenciais. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

C91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda

C83.5 Linfoma linfoblástico

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LLA Ph+ é estabelecido pela presença de 20% ou mais de linfoblastos na medula óssea.

A avaliação diagnóstica compreende^{4,6,7,10}:

- ✓ Citomorfologia (se necessário, com citoquímica) por microscopia ótica do sangue periférico (SP) e medula óssea (MO);
- ✓ Biópsia de medula óssea com exame de imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular "seco" e em caso de quantidade de blastos insuficiente no sangue periférico para proceder-se à imunofenotipagem;
- ✓ Citomorfologia do líquido;
- ✓ Imunofenotipagem das células blásticas do SP, MO ou líquido; e
- ✓ Identificação do cromossoma Philadelphia no SP ou na MO por exame de citogenética convencional ou FISH, ou do oncogene BCR-ABL1 por PCR.

A LLA pode ser classificada em três tipos principais: Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, sem outra especificação; Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, com anormalidades genéticas recorrentes, com nove subtipos possíveis; e Linfoma/leucemia linfoblástica de células T (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Classificação da Leucemia Linfoblástica Aguda da Organização Mundial da Saúde

Classificação de Leucemia Linfoblástica Aguda^a
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, sem outra especificação
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, com anormalidades genéticas recorrentes
Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com hipodiploidia
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com hiperdiploidia
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1]
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(v11q23)[rearranjo MLL]
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(12;21)(p13;q22)[ETV6-RUNX1]
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(1;19)(q23;p13.3)[TCF3-PBX1]
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(5;14)(q31;q32)[IL3-IGH]
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com amplificação intracromossomal do cromossomo 21 (iAMP21) b
Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com translocações que envolvem tirosinoquinase ou receptores de citocinas ('BCR-ABL1) ^b
Linfoma/ leucemia linfoblástica de células T
Linfoma/ leucemia linfoblástica precoces precursoras de células T

^a Segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde de leucemias agudas e neoplasias mieloides revisada, 2016.⁴

^b *provisional entity* (termo em Inglês para 'temporária')

NOTA 1: Na LLA Ph1, o subtipo de transcrito BCR-ABL1 é o p190, em 60%-80% dos casos. O transcrito p210 ocorre de 20%-30% dos casos. Em menos de 5% dos casos, ambos os transcritos podem ser detectados. Não se identificou qualquer tipo de diferença clínica ou laboratorial entre os casos com diferentes transcritos. O subtipo de transcrito pode ser determinado tanto pela técnica de FISH quanto pela técnica de biologia molecular.

NOTA 2: Inexiste um aspecto morfológico ou citocímico único que distinga a LLA Ph+ de outros tipos de LLA. A imunofenotipagem da LLA B com t(9;22) é tipicamente CD10+, CD19+ e TdT+. A expressão dos antígenos mieloides associados ao CD13 e ao CD33 é frequente. O CD117 é negativo e o CD25+ é fortemente associado à LLA B Ph+, principalmente nos adultos. Raros casos de LLA t(9;22) são de precursor T⁶. A distribuição das categorias de LLA e LLb (Leucemia/linfoma linfoblástico) são linhagem B (85%), linhagem T (10% a 15%) e linhagem *Natural Killer* (NK) (<1%). O imunofenótipo é usado para classificar a LLA/LLb de células T e entidades relacionadas. A categoria leucemia linfoblástica aguda das células T/linfoma linfoblástico das células T (LLA/LLb-T) é definida pela presença de CD3 citoplasmático ou de superfície, e pode ser subdividido em subtipos cortical e medular com base em combinações de marcadores de linhagem T. Os marcadores de células B e mieloides que definem a linhagem são negativos. Leucemia linfoblástica precursora de células T precoce é uma entidade diagnóstica provisória na classificação da OMS de 2016 que é sempre CD7 positivo e geralmente positivo para CD2 e CD3 citoplasmático;

variavelmente positivo para CD4 e CD5; CD1a e CD8 negativos; e positivo para pelo menos um dos seguintes: CD34, CD117 (KIT), HLA-DR, CD13, CD33, CD11b ou CD65.

NOTA 3: Deve-se proceder ao exame de histocompatibilidade, ao diagnóstico de LLA ou LLb, com vistas à inscrição do doente no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME), antecipando a necessidade de uma eventual busca no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME).

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nestas DDT os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- Idade de 19 ou mais anos;

- diagnóstico de LLA ou de Linfoma linfoblástico B (LLb), ambos com a presença do cromossoma Philadelphia [t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL1]; **ou**

- diagnóstico de recidiva de LLA ou de LLb, ambos com a presença do cromossoma Philadelphia [(t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL1] e sem tratamento anterior com o mesilato de imatinibe.

Devem ser observados os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) para a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, ou autólogo de medula óssea ou de sangue periférico, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS.

NOTA: Pacientes com menos de 19 anos serão incluídos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe.¹⁸

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos destas DDT os pacientes:

- Sem comprovação do cromossoma Ph+ [t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL1 por exame genético ou molecular];

- com teste de gravidez positivo e decidida a prosseguir com a gestação, a despeito de saber que tem uma doença grave e letal, se não tratada; **ou**

- que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado nestas Diretrizes.

6. TRATAMENTO

O tratamento de LLA é definido pelo protocolo terapêutico adotado no hospital. Os pacientes são classificados ao diagnóstico e se enquadram nos protocolos específicos para os doentes sem tratamento prévio (recém-diagnosticados) e recidivados.

Os detalhes das fases da poliquimioterapia de indução, consolidação, reindução e manutenção - com quimioterapia intratecal e, quando adotada no protocolo do hospital, radioterapia do SNC - variam de acordo com cada protocolo de tratamento.

O mesilato de imatinibe é preconizado em primeira linha de tratamento da LLA Ph+ de adultos já a partir da fase de indução¹⁶, ou em caso de recidiva sem uso prévio desse medicamento.

Devem ser realizados os seguintes exames basais (antes do início do tratamento):

- hemograma com contagem de plaquetas;
- exames sorológicos para hepatites B e C e para HIV;
- dosagem sérica das aminotransferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), bilirrubinas, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL);
- dosagem sérica de glicose, ureia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio e cálcio;
- dosagem sérica de gonadotrofina coriônica (beta-HCG), em casos de mulheres em idade fértil;
- estudo da coagulação sanguínea, incluindo fibrinogênio;
- exame parasitológico de fezes;
- exame sumário de urina;
- eletrocardiograma e ecocardiograma com fração de ejeção; e
- radiografia simples de tórax em PA e perfil.

6.1. Profilaxia de doença no SNC

A profilaxia da invasão do SNC é obtida com quimioterapia intratecal, aplicada conjuntamente com a quimioterapia sistêmica, conforme o protocolo terapêutico adotado no hospital.

O objetivo de se proceder à profilaxia no SNC com a aplicação de quimioterapia intratecal é prevenir recidiva leucêmica em local inacessível à quimioterapia sistêmica por causa da barreira hemato-encefálica¹⁹. A quimioterapia intratecal é indicada durante todo o curso do tratamento, nas fases de indução, consolidação e manutenção, independentemente de haver cromossomo Ph e idade do paciente^{16,19}.

6.2. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico continua sendo indicado, com qualquer tipo de doador (familiar idêntico e não idêntico, não aparentado idêntico ou sangue de cordão umbilical), em primeira remissão da LLA²⁰.

Um estudo mostrou que o TCTH apresentou melhores resultados que a quimioterapia em pacientes com DRM positiva, independentemente dos fatores de risco basais²⁰. Porém, o resultado do TMO alogênico é melhor em pacientes com DRM negativa.

Por sua vez, o TMO autólogo somente poderá ser considerado em pacientes sem doença residual mínima (DRM negativa)^{16,21,22}. Dessa forma, ambos os tipos transplante podem ser indicados em caso de primeira remissão de LLA Ph+ com DRM negativa.

A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

6.3. Mesilato de Imatinibe

A dose de imatinibe é de 400–600 mg/dia, por via oral²³, dependendo do protocolo adotado no hospital e da toxicidade, inclusive intolerância, apresentada pelo paciente. Ele pode ser administrado em dose única, ou em dose dividida, de manhã e à

noite, e deve ser administrado com comida e um grande copo de água. Caso não seja possível a deglutição dos comprimidos, eles não devem ser esmagados. Nesse caso, devem ser dispersos em água ou suco de maçã, sendo que o número de comprimidos deve estar em volume adequado de líquido e misturado com uma colher (50ml de líquido para cada 100mg de comprimido). A suspensão deve ser ingerida imediatamente após a desintegração do comprimido²³.

A data do início do uso de imatinibe deve ser de acordo com o protocolo adotado no hospital no qual o paciente for atendido, habitualmente no D15 (15º dia) da fase de indução. Em caso de TCTH, o imatinibe é habitualmente iniciado a partir do 30º dia do transplante. O tempo de uso pós-TCTH, apesar de não uniforme, tem sido adotado pela maioria dos hospitais por pelo menos 12 meses¹⁶.

6.4. Benefícios esperados

A literatura especializada relata que incluir um ITQ na quimioterapia da LLA Ph+ tanto na fase de indução como na de consolidação gera altas taxas de remissão leucêmica completa e de sobrevida dos pacientes¹⁹.

Estudos mostraram aumento de sobrevida com a associação de imatinibe à poliquimioterapia, resultado este que pode ser ainda maior quando essa associação é seguida de TCTH¹⁶.

6.5. Avaliação da resposta terapêutica

Para a avaliação da resposta ao tratamento, inclusive com o mesilato de imatinibe, é necessário monitorar a resposta citogenética ou molecular, conforme o protocolo adotado no hospital.

A doença residual mínima (DRM) é um fator preditivo de recaída leucêmica, e a sua mensuração pode ser realizada por meio de citometria de fluxo (imunofenotipagem) e de RT-PCR²⁴⁻²⁸.

Um ponto de corte comumente utilizado para definir a positividade para a DRM é 0,01%. Assim, pacientes que apresentam valores inferiores a 0,01% têm chance elevada de permanecer em remissão com a terapia de manutenção. Adicionalmente, a detecção de DRM anteriormente ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico está associada a um aumento do risco de recidiva pós-transplante²⁹.

6.6. Eventos adversos

Os eventos adversos associados ao uso do imatinibe podem ser descritos de acordo com a seguinte categorização³⁰:

COMUNS (21%-100%): Náusea/diarreia, retenção hídrica, edema periférico, edema periorbitário, mielossupressão (neutrófilos/plaquetas), fadiga, *rash*, câimbras musculares, artralgia. Retardo do crescimento, principalmente em pacientes impúberes.

OCASIONAIS (5%-20%): Febre, tremores e calafrios, síndrome tipo resfriado, dor abdominal, cefaleia, dor no peito, dispepsia/queimação, flatulência, vômitos, zumbidos, insônia, constipação, sudorese noturna, ganho de peso, disgeusia, anemia, anorexia, mialgia, hemorragia, disfagia, esofagite, odinofagia, mucosite/estomatite, tosse, epistaxe, prurido, ascite, neuropatia (motora ou sensorial) e, mais tardiamente, despigmentação (vitiligo) e alopecia. Diminuição da densidade óssea e aumento do volume da trabécula óssea.

RAROS (<5%): Angioedema, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, desidratação, elevação das transferases/transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, derrame pleural, edema pulmonar, pneumonite, dispneia, edema pericárdico, dermatite exfoliativa, hemorragia/sangramento sem trombocitopenia de grau 3 ou 4 - incluindo o SNC, olho, pulmão e trato gastrointestinal -, conjuntivite, borramento da visão, olho seco, hipocalemia, hiponatremia, hipofosfatemia, ansiedade, alteração do humor, infecções. De aparecimento mais tardio, destacam-se: hepatotoxicidade, toxicidade renal, insuficiência renal, rotura esplênica, artrite, osteonecrose, fraqueza muscular (descrita como temporária e nas extremidades inferiores), disfunção do ventrículo esquerdo (secundária a dano nos miócitos), trombose/tromboembolismo.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso do imatinibe devem ser valorizados e registrados, pois podem contribuir para uma sub-utilização deste medicamento. O emprego do imatinibe pode ser mantido na vigência de leve efeito adverso, desde que haja acompanhamento regular com o hematologista; porém, a ocorrência de efeito adverso moderado ou grave exige a suspensão do uso, passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do paciente ou seu responsável legal.³⁰

6.7. Interações medicamentosas

O uso concomitante do imatinibe com outros medicamentos – principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade – deve ser cuidadosa e rigorosamente monitorado. Devem-se buscar exaustivamente possíveis interações de qualquer medicamento a ser administrado concomitantemente ao imatinibe.³⁰

O imatinibe é metabolizado primariamente pela enzima CYP3A4. Dessa forma, é necessário evitar o uso concomitante com medicamentos que sejam indutores dessa enzima, e considerar até 50% de aumento da dose se essa co-administração não puder ser evitada. Logo, medicamentos metabolizados por enzimas dessa classe devem ser evitados ou concomitantemente usados com cautela, objetivando-se evitar interações medicamentosas e a amplificação de eventos.³⁰⁻³²

As principais interações medicamentosas do imatinibe estão descritas no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Interações medicamentosas do imatinibe

Aumenta os níveis plasmáticos do imatinibe		Diminui os níveis plasmáticos do imatinibe	
Cetoconazol	Eritromicina, Itraconazol Toranja (<i>grapefruit</i>)	Carbamazepina	Fenobarbital
Ciclosporina		Dexametasona	Fenitoína
Clarithromicina		Erva de São João	Rifampicina
			Rifabutina

Fonte: Eurofarma³³

6.8. Outras tecnologias

O Relatório de Recomendação nº 584/2020 da Conitec trata da avaliação de dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe³⁴. Os resultados de Consulta Pública sobre o tema foram apresentados à 93ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, realizada em dezembro de 2020, quando os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não ampliação de uso do dasatinibe. Assim, a Portaria Nº 67/SCTIE/MS, de 30 de dezembro de 2020³⁵, tornou pública a decisão de não ampliar o uso do dasatinibe em adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O ponatinibe, um ITQ de 3ª geração, não teve demanda para avaliação pela Conitec, pois, à época da reunião de escopo destas DDT, este medicamento não tinha registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), de modo que sua avaliação não pôde ser feita.

Anticorpos monoclonais indicados para o tratamento da LLA Ph+ também não foram demandados para avaliação pela Conitec.

Esta versão das DDT poderá ser atualizada a qualquer tempo, demandando também a atualização da literatura especializada e avaliação de novas tecnologias pela Conitec.

7. MONITORAMENTO

Para o monitoramento laboratorial, devem ser realizados os exames previstos no protocolo utilizado no hospital, incluindo o mielograma, os exames citogenéticos e a determinação quantitativa da DRM na medula óssea. Controles periódicos do líquido serão realizados por ocasião das aplicações de quimioterapia intratecal.

Não se procede ao monitoramento dos níveis séricos do imatinibe.

O monitoramento de doença residual mínima (DRM) deve ser realizado conforme previsto no protocolo adotado pelo hospital, para a identificação de pacientes que precisem intensificar o tratamento pelo TCTH^{31,33}. Quando a intenção é reduzir a intensidade da quimioterapia, o ideal é utilizar como parâmetro o método mais sensível para se detectar a DRM. Portanto, a resposta terapêutica adequada em caso de LLA Ph+ significa ausência de BCR-ABL1 na medula óssea, avaliado pela técnica de PCR (sensibilidade até 106).²⁴

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes para o uso do mesilato de imatinibe, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso desse medicamento.

Casos de leucemia linfoblástica aguda, inclusive LLA Ph+ e LLb Ph+, devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e acompanhar clínica e laboratorialmente os pacientes.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o ajuste das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento aos pacientes e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); e a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cujas ordens descendente – primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os receptores transplantados submetidos a TCTH alogênico, originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

NOTA 1 – O mesilato de imatinibe, de uso preconizado nestas Diretrizes, é, hoje, adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por esses, aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“Tabela do SUS”) não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Assim, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de outros medicamentos contra a LLA e LLb, previstos nos respectivos protocolos que adotam e que eles, livremente, padronizem, adquiram e forneçam, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento seja o hospital público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 – O uso do mesilato de imatinibe é associado aos outros antineoplásicos do esquema terapêutico e, assim, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de leucemia linfoblástica aguda ou linfoma linfoblástico, em não tendo havido uso prévio ao respectivo procedimento:

03.04.06.023-2 – Quimioterapia de leucemia linfoide/linfoblástica aguda, linfoma linfoblástico, leucemia mieloide aguda e leucemia promielocítica aguda - 1ª linha – fases terapêuticas iniciais;

03.04.06.024-0 – Quimioterapia de leucemia linfoide/linfoblástica aguda, linfoma linfoblástico, leucemia mieloide aguda e leucemia promielocítica aguda - 1ª linha – fase de manutenção;

03.04.06.008-9 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 2ª linha

03.04.06.009-7 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 3ª linha.

03.04.06.010-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 4ª linha.

NOTA 3 – Como o mesilato de imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e fornecido aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde, não pode ser autorizada APAC para procedimento de quimioterapia, *quando o seu uso é isolado*, como, por exemplo, para manutenção no pós-transplante. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada (procedimento 03.01.01.007-2 - Consulta Médica em Atenção Especializada).

9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado nestas Diretrizes, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

10. REFERÊNCIAS

1. Silva BN, Felipe MFB, Martins ML, Dias RG, Nascimento TS, Alves KRL. Leucemia linfoblástica aguda philadelphia positivo de linhagem B: relato de caso. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020; 42(S2): S1-S567
2. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma.* 2019;60(11):2606-2621. doi: 10.1080/10428194.2019.1605071.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; 127(20):2375-2390.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20):2391–405.
5. Thomas X, Dombret H. Treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma.* 2008, (1): 118–122.
6. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2020; 40: 330-342. doi: 10.1200/EDBK_280175.
7. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan adult leukemia study group. *J Clin Oncol.* 2006, 24(3); 460-466.
8. Schaffel R, Simões BP. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,* 2008, 30(suplemento 1):52-5.
9. Ministério de Salud (Chile). Subsecretaría de Salud Pública. Protocolo Clínico Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia Positivo en Mayores de 15 años. Disponível em: https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO_MINSAL1.pdf. Acesso em 04/10/2021.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. 130 p.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde - Conitec. Relatório de Recomendação nº 475 - Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+). 2019.
12. Gruber F, Mustjoki S, Porkka K. Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2009, 145(5):581-97. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07666.
13. Wieduwilt MJ. How should we treat older adults with Ph+ adult ALL and what novel approaches are being investigated? *Best Practice and Research: Clinical Haematology.* 2017, 30(3):201-211. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.001.
14. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment options. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14(5):387-394.
15. DeFilipp Z, Langston AA, Chen Z, Zhang C, Arellano ML, El Rassi F, et al. Does Post- Transplant Maintenance Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors Improve Outcomes of Patients With High-Risk Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia? *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016, 16(8):466-471. doi: 10.1016/j.clml.2016.04.017.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2021. Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Acesso em 26/09/2021.
17. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph- positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015, 125(24):3711-9.

18. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 11, de 02 de julho de 2021. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas - Tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de crianças e adolescentes com mesilato de imatinibe.
19. Hatta Y, Hayakawa F, Yamazaki E. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia-3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL). *Int J Hematol.* 2020;112(4):439-458. doi:10.1007/s12185-020-02965-z.
20. Webster JA, Luznik L, Tsai HL, Imus PH, DeZern AE, Pratz KW, et al. Allogeneic transplantation for Ph1 acute lymphoblastic leukemia with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2020;4(20):5078–88.
21. Gorin NC, Labopin M, Piemontese S, Arcese W, Santarone S, Huang H, et al. T-cell- replete haploidentical transplantation versus autologous stem cell transplantation in adult acute leukemia: A matched pair analysis. *Haematologica.* 2015; 100(4):558-564.
22. Hallböök H, Hägglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Björkholm M, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: The Swedish Adult ALL Group experience. *Bone Marrow Transplant.* *Bone Marrow Transplant,* 35(12):1141-8, 2005.
23. Glivec [package insert]. São Paulo, BR: Novartis Biociências S/A; 2021. Disponível em <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2258.pdf>. Acesso em 26/09/2021.
24. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2014;2014(1):244-249. doi:10.1182/asheducation-2014.1.244.
25. Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VHJ et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1. *Leukemia.* Springer Nature Limited 2019. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0413-0>.
26. Arunachalam AK, Janet NB, Korula A et al. Prognostic value of MRD monitoring based on BCR-ABL1 copy numbers in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leucemia. *Leuk Lymphoma.* 2020 Dec;61(14):3468-3475. doi: 10.1080/10428194.2020.1811272. Epub 2020 Aug 27.
27. Delbuono E, Maekawa YH, Latorre MRDO, Seber A, Petrilli AS, Braga JAP, Lee MLM. Simplified flow cytometric assay to detect minimal residual disease in childhood with acute lymphoblastic leucemia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 30 (4) • Aug 2008 • <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000400010>.
28. Hoelzer D. Monitoring and Managing Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic. 2013 ASCO EDUCATIONAL BOOK | asco.org/edbook.
29. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2010;2010:7-12. doi:10.1182/asheducation-2010.1.7.
30. Mesilato de Imatinibe [package insert]. São Paulo, BR: EMS S/A; 2017.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 312/SAS/MS, de 27 de março de 2013. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfoblástica Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 11/SAES e SCTIE/MS, de 02 de julho de 2021. Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes.
33. Mesilato de Imatinibe [package insert]. São Paulo, BR: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2015.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde - Conitec. Relatório de Recomendação nº 584 - Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/Intolerantes ao mesilato de imatinibe. 2020.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria Nº 67/SCTIE/MS, de 30 de dezembro de 2020.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

MESILATO DE IMATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de mesilato de imatinibe para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) e linfoma linfoblástico Ph+.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- chance de controle da doença por longo prazo;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

o mesilato de imatinibe é utilizado para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) e linfoma linfoblástico Ph+;

- o mesilato de imatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com mesilato de imatinibe;
- o mesilato de imatinibe é excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.

- efeitos adversos: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia, câibras musculares, artralgia, erupção cutânea, edemas superficiais periorbitários ou dos membros inferiores, alopecia, conjuntivite, hiperlacrimação, dispneia, epistaxe, neutropenia, trombocitopenia e anemia são frequentes. Raramente ocorrem derrame pleural, ascite, edema pulmonar e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial, desidratação, hiperuricemia, hipocalemia, gota, hipofosfatemia, hipercalemia, hiponatremia, depressão, ansiedade, diminuição da libido, confusão mental, hemorragia cerebral, síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, sonolência, enxaqueca, comprometimento da memória, edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, hemorragia vítrea, glaucoma, vertigem, zumbido, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, taquicardia, pericardite, tamponamento cardíaco, hematoma, hipertensão, hipotensão, rubor, extremidades frias, tromboembolismo, fibrose pulmonar, pneumonite intersticial, hemorragia gastrointestinal, melena, ascite, úlcera gástrica, gastrite, eructação, boca seca, colite, diverticulite, obstrução intestinal, pancreatite, icterícia, hepatite, hiperbilirrubinemia, insuficiência hepática, petéquias, sufusão, aumento da sudorese, urticária, onicolose, reações de fotossensibilidade, púrpura, hipotricose, queilite, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele, psoríase, dermatite esfoliativa, erupções bolhosas, angioedema, erupção cutânea vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), dor ciática,

rigidez articular e muscular, necrose avascular, osteonecrose de quadril, insuficiência renal, dor renal, polaciúria, hematúria, ginecomastia, edema escrotal, menorragia, dor no mamilo e disfunção sexual.

- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do mesilato de imatinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente: Nome de responsável legal, se aplicável: Documento de identificação do responsável legal:	
Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico responsável:	CRM/UF:
Assinatura e carimbo do médico responsável	Data:

Observação: O medicamento deste termo é adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido a hospitais habilitados em oncologia no SUS pelas respectivas Secretarias Estaduais de Saúde.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade das Diretrizes

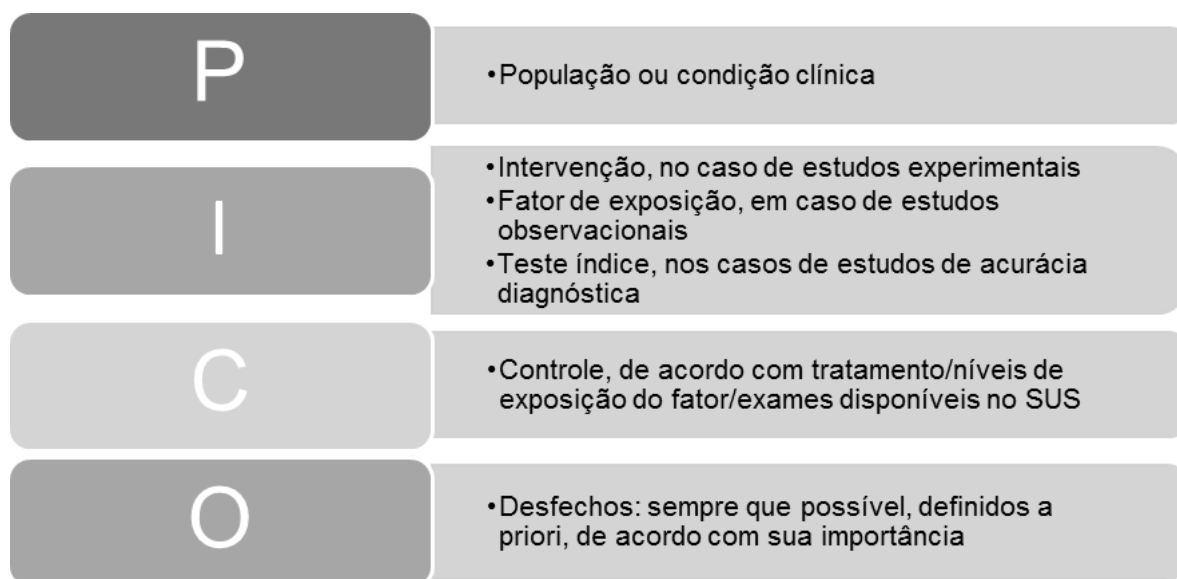
O processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) - Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia Positivo em Adultos teve início com reunião presencial para delimitação do escopo do documento. Esta reunião foi composta por cinco membros do Grupo Elaborador, sendo 3 especialistas e 2 metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor.

Inicialmente, a macroestrutura das DDT foi estabelecida com base na Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que define o roteiro para elaboração das DDT, definindo-se as seções do documento.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema da presente DDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO (**Figura A**), para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Figura A - Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.



Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Ao final dessa dinâmica, seis questões de pesquisa foram definidas para as presentes DDT (**Quadro A**). Ressalta-se, entretanto, que à época da reunião de escopo o medicamento ponatinibe não tinha registro pela Anvisa, de modo que sua avaliação não pôde ser feita.

Quadro A - Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador

Número	Descrição	Seção
1	Qual a eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de 1ª linha na LLA Ph+ no adulto?	Tratamento
2	Qual a eficácia e segurança do ponatinibe como tratamento na LLA Ph+ no adulto?	Tratamento
3	Qual a eficácia e segurança do uso de Inibidores da Tirosina-quinase pós- transplante de medula óssea?	Tratamento
4	Qual a eficácia e segurança dos transplantes autólogo e alogênico na LLA Ph+ no adulto não detectável?	Tratamento
5	Qual a eficácia e segurança do tratamento com de Inibidores da tirosino-quinase na fase de manutenção pós- transplante de medula óssea?	Tratamento
6	Quais são os resultados de eficácia e segurança das diferentes intensidades (p. ex.: <i>reduced intensity</i>) de quimioterapia?	Tratamento

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

A reunião presencial para definição do escopo das DDT foi conduzida com a presença de membros do Grupo Elaborador. Todos os participantes do Grupo Elaborador preencheram os respectivos formulários de Declaração de Conflito de Interesses, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas foi apresentada à 86ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, realizada dia 11 de fevereiro de 2021. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS). Nessa reunião, os membros presentes apontaram a necessidade de importantes ajustes e, assim, o texto retornou ao Grupo Elaborador.

Após os ajustes, o documento retornou à 91ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em 15 de julho de 2021, quando os presentes concordaram em encaminhar o texto para apreciação do Plenário da Conitec.

3. Reformulação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas após Consulta Pública

À 100ª Reunião do Plenário da Conitec, realizada em 04 de agosto de 2021, foi apresentada por representante do Grupo Elaborador a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo em Adulto. Os membros presentes deliberaram encaminhar o tema para consulta pública, com recomendação preliminar favorável à aprovação da atualização das referidas Diretrizes.

A Consulta Pública nº 70/2021 ficou disponível para contribuições entre 20 de agosto de 2021 a 08 de setembro de 2021. Foram recebidas contribuições de 28 pessoas físicas ou jurídicas, com 13 anexos. Das contribuições, 57% avaliaram o documento como ruim ou muito ruim.

Ainda, entre os documentos encaminhados por meio da Consulta Pública, alguns relataram mais de cinquenta tópicos que necessitavam de correção ou ajuste, conforme o **Quadro B**:

Quadro B – Sumarização das contribuições da Consulta Pública nº 70/2021.

Contribuição	Resposta
<p>Solicitação de novas tecnologias</p> <p>Sugiro a inclusão de Dasatinibe e Ponatinibe para pacientes com mutações de resistência a Imatinibe e também para os que não são elegíveis a transplante de medula óssea em primeira linha de tratamento.</p> <p>A incorporação de somente Imatinibe para o tratamento de LLA Philadelphia positivo é insuficiente, nos deixando ainda em situação de atraso no que diz respeito a oferta de melhores opções terapêuticas para uma doença potencialmente curável.</p>	<p>Como mencionado no texto exposto à Consulta Pública: “O Relatório de Recomendação nº 584/2020 trata da avaliação de dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/ intolerantes ao mesilato de imatinibe. Os resultados de Consulta Pública sobre o tema foram apresentados na 93ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, realizada em dezembro de 2020, quando os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não ampliação de uso do dasatinibe. Assim, a Portaria SCTIE/MS nº 67, de 30 de dezembro de 2020, tornou pública a decisão de não ampliar o uso do dasatinibe em adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/ intolerantes ao mesilato de imatinibe, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.”</p> <p>Quanto ao ponatinibe, este outro inibidor de tirosinoquinase (ITQ) não teve demanda para avaliação pela Conitec.</p> <p>Ressalta-se que o potencial de cura de caso de LLA Ph+ não se prende ao ITQ, mas à poliquimioterapia de longa duração e, eventualmente, ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), aos quais passou-se a associar o ITQ.</p>
<p>Exames</p> <p>Não está claro o uso dos exames de acompanhamento da LLA, como a citometria de fluxo com citometro de 8 cores e monitoramento do gene de fusão BCR-</p>	<p>Sugestão acatada.</p> <p>Todos os trechos relativos aos exames, inclusive a citometria de fluxo e o PCR quantitativo, para o diagnóstico, o monitoramento terapêutico e o monitoramento pós-</p>

Contribuição	Resposta
<p>ABL1, por PCR quantitativo, nem a frequência nem o tempo em que devem ser realizados. Esses são 9s exames específicos mais importantes para o acompanhamento. Citação no texto de que é necessário exames de fezes a cada 3 meses é realmente absolutamente desnecessário e não parece tratar do tema com a expertise necessária.</p>	<p>tratamento foram reformulados, inclusive ressaltando-se a observância que se deve ter aos diferentes protocolos adotados nos hospitais.</p>
<p>Transplante</p> <p>Incompreensível no texto as reais indicações e os momentos de indicação do transplante alogênico e muito menos do transplante autólogo, cuja indicação nestes casos é muito mais restrita, podendo ser considerado apenas nos pacientes em remissão molecular completa.</p>	<p>Sugestão acatada.</p> <p>Os trechos foram reformulados.</p>
<p>Referências</p> <p>O texto precisa ser reescrito e atualizado. As referências não condizem com as afirmações e não são atuais. Visto que muitos trabalhos sobre o tema foram publicados nos últimos 2- 3 anos.</p>	<p>Sugestão acatada.</p> <p>O texto foi reformulado e as referências revisadas e atualizadas.</p>
<p>Terminologia</p> <p>Em vários locais do texto são utilizadas referências referentes a LLA Ph-like como se fosse LLA Ph+. Essas são duas entidades distintas.,</p> <p>O nome correto do gene é BCR-ABL1 e deve constar nessa forma em todo o texto., Outras observações:, -</p> <p>O nome a ser utilizado em português é LLA Filadélfia positiva. Favor uniformizar no texto.</p>	<p>Sugestão acatada.</p> <p>Os trechos foram reformulados.</p>
<p>CID</p> <p>Item 2. Classificação diagnóstica: excluir CID 83.5. Manter apenas CID91.0,</p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>A Classificação WHO junta as duas entidades em um só capítulo e com códigos diferentes. Foi mantido o código C83.5 da CID-10, pois a LLA e o Linfoma Linfoblástico (LLb) são apresentações da mesma doença, inclusive quanto ao Ph+, e têm o mesmo tratamento.</p>
<p>Tratamento</p>	<p>Sugestão acatada.</p>

Contribuição	Resposta
<p>- Pagina 15, item 6.2: a frase “Em algumas circunstancias, pode ser possível transplantar a medula óssea de outra parte do corpo do próprio paciente, isto é conhecido como transplante autólogo”. Essa certamente não é a descrição correta de um transplante autólogo. Precisa ser corrigido"</p>	<p>A Seção 6 – Tratamento foi reformulada.</p>
<p>Diagnóstico</p> <p>13. Item 3. Diagnostico: o diagnóstico é feito com a presença de > 20% de linfoblastos em MO ou SP. As referências que são citadas não apontam para o texto que fala em 20 ou 25% de linfoblastos. Em verdade nem se referem ao tópico específico de diagnóstico de LLA Ph+.</p>	<p>Sugestão acatada.</p> <p>O texto foi reformulado e as referências revisadas e atualizadas.</p>
<p>Diagnóstico</p> <p>14. Pagina 9: há duas notas. Talvez seja importante numerar ou apenas incluir no texto. A segunda nota pode ser totalmente excluída, tendo em vista que não faz referência à doença aqui discutida e não adiciona qualquer tipo de informação importante para esse tópico.</p> <p>15. Pagina 10: Nota: essa nota quanto a tipagem de HLA ao diagnostico, e o termo correto seria exame de histocompatibilidade (A, B, C, DR, DQ) e não apenas HLA-DR, deveria ser acrescentado no item transplante de medula óssea e não como nota.</p>	<p>Sugestão não acatada. As Notas 1 e 2 agregam informação sobre o diagnóstico e a Nota 3 orienta a boa prática de se proceder ao exame de histocompatibilidade, ao diagnóstico de LLA ou LMC, com vistas à inscrição do doente no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME), antecipando a necessidade de uma eventual busca no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME).</p> <p>Sugestão acatada e correção realizada.</p>
<p>Cuidados Paliativos</p> <p>Propor uso de ácido acetil salicílico e ibuprofeno para cuidados paliativos de paciente que não responde a imatinibe sem considerar a utilização de outro inibidor tirosina quinase e imunoterapia, que podem levar o paciente à remissão completa e propiciar transplante de medula óssea curativo é uma imensa afronta à medicina e ainda maior aos pacientes, a quem devotamos o cuidado de toda uma vida.,</p>	<p>Sugestão acatada e correção realizada.</p>
<p>Crítica</p>	<p>Devido às críticas ao documento, seu texto foi reformulado.</p>

Contribuição	Resposta
<p>Ante ao exposto no relatório técnico desta PCDT, em termos gerais, avalio que esta diretriz não está totalmente atualizada a literatura vigente, aborda alguns conceitos que não são muito relevantes no manejo de pacientes adultos com diagnóstico de LLA Ph-positiva e deixa de trazer a tona outros conceitos importantes. Além disso, não oferece opções adicionais de inibidores de tirosinoquinase, que é a classe de droga mais importante para estes casos, aos pacientes que sejam resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Considero que seria extremamente importante revisar e atualizar esta diretriz.</p>	
<p>Acesso ao teste molecular</p> <p>Alta proporção dos pacientes recidivam com mutação T315I do gene ABL, sendo que grande parte destes pacientes já apresentam a mutação ao diagnóstico, que pode ser detectada por técnicas moleculares de maior sensibilidade. O acesso a este teste deve ser garantido aos pacientes, assim como o ajuste da terapia guiada pelo tipo de mutação e histórico de resposta/exposição aos inibidores de tirosinoquinase do paciente.</p>	<p>A Portaria GM/MS nº 3.721, de 22 de dezembro de 2020, incluiu na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde – SUS os procedimentos 02.02.10.021-9 Diagnóstico de leucemia cromossoma Philadelphia positivo por técnica molecular e 02.02.10.022-7 - Reavaliação diagnóstica de leucemia cromossoma Philadelphia positivo por técnica molecular.</p>

Todas as contribuições recebidas foram lidas e avaliadas. Diante das críticas recebidas, a Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT/DGITIS/SCTIE/MS conclui pela necessidade de reformulação das Diretrizes. Esse trabalho foi procedido por médicos especialistas do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAES/MS) e da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS), do Ministério da Saúde.

Com a reformulação, todas as referências do documento encaminhado para Consulta Pública foram revisadas e seu texto foi reescrito, a fim de atender às contribuições recebidas e a dar maior clareza ao texto. Também foram incluídas novas referências.

Ressalta-se que a opção pela reformulação do documento e a publicação das Diretrizes foi necessária devido à necessidade de se incluírem os procedimentos dos exames de reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização *in situ* (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), conforme as portarias nº 57/SCTIE/MS, de 18 de novembro de 2019, e nº 3.721/GM/MS, de 22 de dezembro de 2020.

No entanto, apenas com o intuito de preservar o registro e dar transparência às etapas de atualização do documento, pelo Grupo Elaborador, a seguir constam informações sobre o seu trabalho original de busca e avaliação da literatura.

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

TRABALHO ORIGINAL DO GRUPO ELABORADOR

1. Escopo e finalidade das Diretrizes

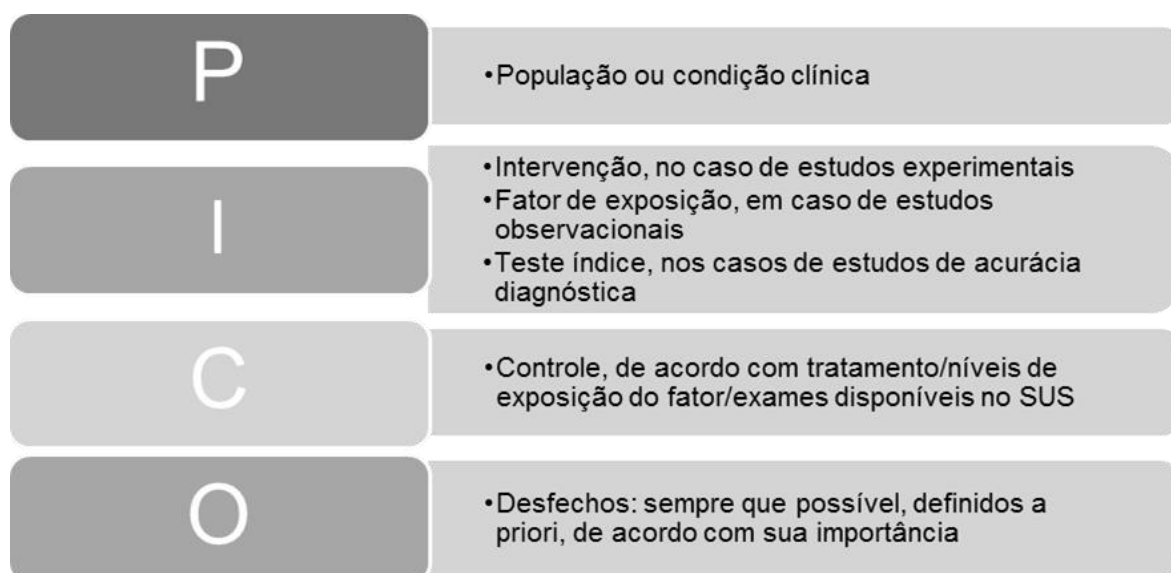
O processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) - Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia Positivo em Adultos teve início com reunião presencial para delimitação do escopo do documento. Esta reunião foi composta por cinco membros do Grupo Elaborador, sendo 3 especialistas e 2 metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor.

Inicialmente, a macroestrutura das DDT foi estabelecida com base na Portaria n° 375/SAS/MS, de 10 de novembro de 2009, que define o roteiro para elaboração das DDT, definindo-se as seções do documento.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida pelo Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema das presentes DDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO (**Figura A**), para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Figura A - Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.



Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Ao final dessa dinâmica, seis questões de pesquisa foram definidas para as presentes DDT (**Quadro A**). Ressalta-se, entretanto, que à época da reunião de escopo o medicamento ponatinibe não tinha registro pela Anvisa, de modo que sua avaliação não pôde ser feita.

Quadro A - Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador

Número	Descrição	Seção
1	Qual a eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de 1ª linha na LLA Ph+ no adulto?	Tratamento
2	Qual a eficácia e segurança do ponatinibe como tratamento na LLA Ph+ no adulto?	Tratamento
3	Qual a eficácia e segurança do uso de Inibidores da Tirosina-quinase pós- transplante de medula óssea?	Tratamento
4	Qual a eficácia e segurança dos transplantes autólogo e alogênico na LLA Ph+ no adulto não detectável?	Tratamento
5	Qual a eficácia e segurança do tratamento com de Inibidores da tirosino-quinase na fase de manutenção pós- transplante de medula óssea?	Tratamento
6	Quais são os resultados de eficácia e segurança das diferentes intensidades (p. ex.: <i>reduced intensity</i>) de quimioterapia?	Tratamento

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

A reunião presencial para definição do escopo das DDT foi conduzida com a presença de membros do Grupo Elaborador. Todos os participantes do Grupo Elaborador preencheram os respectivos formulários de Declaração de Conflito de Interesses, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas foi apresentada à 86ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada dia 11 de fevereiro de 2021. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS). Nessa reunião, os membros presentes apontaram a necessidade de importantes ajustes e, assim, o texto retornou ao Grupo Elaborador.

3. Busca da evidência

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida nas DDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significativas também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias em formato PDF, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados das DDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo deste Apêndice.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*⁷⁶; os ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta de risco de viés da Cochrane⁷⁷; os estudos observacionais, pela ferramenta Newcastle-Ottawa⁷⁸; e os estudos de acurácia diagnóstica, pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)*⁷⁹. Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas *a priori* como alto risco de viés.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo deste Apêndice.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*), de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediarão as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos

do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação 6. Questões de Pesquisa

Questão de Pesquisa 1: Qual a eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de 1ª linha na LLA Ph+ no adulto?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive OR Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphocytic Leukemia))) AND ("Dasatinib"[Mesh] OR dasatinib OR BMS354825 OR Sprycel))) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "adult"[MeSH Terms] OR of age OR middle age)

Total: 117 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

'acute lymphoblastic leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim OR acute AND lymphoblastic AND leukemia AND philadelphia AND positive AND [embase]/lim

AND

'dasatinib'/exp/mj AND [embase]/lim OR sprycel AND [embase]/lim AND

('adult'/exp OR 'adult' AND [embase]/lim) OR ('aged'/exp OR 'aged' AND [embase]/lim) OR (of AND age AND [embase]/lim)

Total: 138 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 255 referências (117 no MEDLINE e 138 no Embase). Destas, 55 foram excluídas por estarem duplicadas. Duzentas referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 15 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Um estudo foi excluído nessa etapa por se tratar de revisão narrativa. Foram incluídos sete estudos (14 publicações), sendo um publicado apenas como resumo de congresso.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela A**. As características dos pacientes encontram-se descritas na **Tabela B**. As **tabelas C e D** apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.

Tabela A - Características dos estudos

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Chilkulwar et al. 2015 ⁸⁰	Série de casos retrospectiva, unicêntrico	Revisar os casos de pacientes com LLA Ph+ tratados na fase de indução com dasatinibe e prednisona	Pacientes com LLA Ph+ tratados na fase de indução com dasatinibe e prednisona, e que receberam TMO alogênico como terapia pós-remissão	Terapia de indução com dasatinibe 100mg ou 140mg/dia até RHC. Prednisona 60mg/m ² /dia até dia 24, redução até a interrupção no dia 32. Quimioterapia com MTX e Ara-C foi administrada 2x durante o período de indução	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de pequena série de casos não controlada
Lee et al. 2011 ⁸¹	Série de casos (resumo de congresso)	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia HCVAD como tratamento de primeira linha em pacientes com LLA Ph+	Pacientes adultos recém diagnosticados com LLA Ph+ (26%), LLA Ph+ e outras anormalidades (62%) e LLA Ph- BCR/ABL positivo (12%)	Dasatinibe 50mg oral 2x/dia ou 100mg 1x/dia nos primeiros 14 dias de cada um de 8 ciclos de HCVAD. Pacientes em RC receberam manutenção com dasatinibe + prednisona mensal + vincristina por 2 anos, seguido por dasatinibe indefinidamente. Após 2 anos, o protocolo sofreu uma emenda e os pacientes receberam 100mg de dasatinibe nos primeiros 14 dias do ciclo 1 e 70mg/dia nos 7 ciclos seguintes + 2 doses de rituximabe 375mg/m ² nos primeiros 4 ciclos	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de pequena série de casos não controlada
Yoon et al. 2016 ⁸²	Série de casos (estudo fase 2), multicêntrico	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia no tratamento inicial de pacientes adultos com	Pacientes adultos (15-65 anos) com LLA Ph+	Ciclo de HCVAD alternando com citarabina em dose alta + MTX; Profilaxia SNC (IT tripla), seguida de ciclo de 4 semanas de monoterapia com dasatinibe 100mg 1x/dia imediatamente após recuperação de neutrófilos ($\Rightarrow 1 \times 10^9/L$) e plaquetas ($\Rightarrow 50 \times 10^9/L$).	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
		LLA Ph+		Administrados até 4 ciclos de dasatinibe		
Foa et al. 2011 ⁸³	Série de casos (estudo fase 2), multicêntrico	Avaliar eficácia do dasatinibe no tratamento inicial de adultos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+, virgens de tratamento quimioterápico. Permitido uso prévio de esteróides	Prednisona em doses crescentes (10-60mg/m ² /dia) por 7 dias na pré-fase. Dasatinibe 70mg 2x/dia por 84 dias + prednisona 60mg/m ² /dia até dia 24, seguida de redução e interrupção no dia 32. MTX IT nos dias 22 e 43	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada
Ravandi et al. 2015 ⁸⁴⁻⁸⁷	Série de casos (estudo fase 2), unicêntrico	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia no tratamento inicial de pacientes adultos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+. Foi permitida a inclusão de 9 pacientes que receberam quimioterapia prévia	Dasatinibe 50mg 2x/dia (nos primeiros 42 pacientes) ou 100mg 1x/dia nos primeiros 14 dias de cada um dos 8 ciclos de quimioterapia HCVAD alternando com citarabina em dose alta + MTX	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada
Rousselot et al. 2016 ⁴¹	Série de casos (estudo fase 2), multicêntrico	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia no tratamento inicial de pacientes idosos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+, virgens de tratamento quimioterápico. Permitido uso prévio de esteroides ou dose única de vincristina	Pré-fase com dexametasona 10mg/dia nos dias -7 a -3. Indução: de ciclo de 4 semanas com dasatinibe 140mg 1x/dia + vincristina semanal 2mg/EV + dexametasona 40mg por 2 dias. Consolidação: dasatinibe 100mg/dia, MTX 1000mg/m ² EV no dia 1 e asparaginase 10000 IU/m ² IM no dia 2 nos ciclos 1, 3, 5, e citarabina 1000mg/m ² EV a 12/12h	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Sasaki et al. 2016⁸⁸	Estudo comparativo não randomizado, com análise de escore de propensão	Avaliar resultados clínicos de pacientes com LLA Ph+ tratados com quimioterapia HCVAD + ponatinibe versus quimioterapia HCVAD + dasatinibe	110 pacientes adultos sem tratamento prévio, provenientes de 2 estudos fase 2 similares, que foram pareados utilizando escore de propensão	nos dias 1, 3, 5 nos ciclos 2, 4, 6, em ciclos de 4 semanas. Manutenção: dasatinibe 100 mg/dia seguido de 6-mercaptopurina (60 mg/m2/dia) e MTX (25mg/m2/semana) VO 1x/mês, e dexametasona/vincristina a cada 2- 3 meses até 24 meses. Pós-manutenção: monoterapia com dasatinibe Ponatinibe 45mg/dia durante 2 semanas na fase de indução e 30mg/dia a partir do ciclo 2, com redução adicional para 15mg/dia quando obtida RCM	NR	Baixo risco: O estudo tem a limitação de ser retrospectivo, mas utilizou análises que minimizam vieses de comparações não randomizadas

LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo; NA: não se aplica; RHC: resposta hematológica completa; MTX: metotrexato; TMO: Transplante de medula óssea; HCVAD: quimioterapia hiperfracionada com ciclofosfamida + vincristina+ doxorubicina + dexametasona; RC: remissão completa; SNC: sistema nervoso central; IT: intratecal; EV: endovenoso; IM: intramuscular; VO: via oral; RCM: resposta citogenética maior.

Tabela B - Características dos pacientes

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, Idade	Idade, controle	% sexo masculino	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Chilkulwar et al. 2015 ⁸⁰	15	NA	62 (19-73)	NA	33,3	NA	41,5 dias (22-69)	0/15 (na fase de indução)	NA	11,7 meses (4,1-40)
Lee et al. 2011 ⁸¹	61	NA	56 (22-80)	NA	NR	NA	NR	NR	NR	21 meses (4-58)
Yoon et al. 2016 ⁸²	51	NA	46 (19-64)	NA	53	NA	Mediana de 2 ciclos (1-4)	6/51 (11,8)	Descontinuação temporária, nenhuma por evento adverso sério	54 meses (40-63)
Foa et al. 2011 ⁸³	55 (dados de 53 pacientes incluídos)	NA	53,6 (23,8-76,5)	NA	47	NA	Máximo 84 dias (protocolo)	4/53	Derrame pleural, náusea/vômito, proteinúria, elevação TGO/TGP	24,8 meses (8,9-35,3)
Ravandi et al. 2015 ⁸⁴⁻⁸⁷	72	NA	55 (21-80)	NA	55	NA	Mediana de 6 ciclos (1-8)	12/62	Derrame pleural (6), hipertensão pulmonar (2), sangramento GI (2), outros (2)	67 meses (33-97)
Rousselot et al. 2016 ⁴¹	71	NA	69 (59-83)	NA	42	NA	7,8 meses (0,6-72,4)	59/71 (83)	Recaída ou óbito (38), evento adverso (14), transplante (7)	32 meses (2-88)

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade	Idade, controle	% sexo masculino	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Sasaki et al. 2016⁸⁸	41	41	57 (27-80)	55 (22-75)	NR	NR	Resposta medida em 3 meses	NR	NR	30 meses no grupo tratamento e 65 meses no grupo controle

N: número de pacientes; Dasa: dasatinibe; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NA: não se aplica; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).

Tabela C - Desfechos de eficácia

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Chilkulwar et al. 2015 ⁸⁰	NA	Mortalidade: 0/15 (durante fase de indução) SG: 354 dias (57-1061) SLP: 315 dias (57-1061)	RHC: 14/15 (93,3) RCC: 11/15 (73) RMM: 5/15 (33)	Tempo até RCC 42 dias (22-69)	NR
Lee et al. 2011 ⁸¹	NA	SG após resgate: 6,7 meses (0,6-24,4) SLP após resgate: 5,3 meses (0,7-17,3) SLP em 3 anos: 49% SG em 3 anos: 62% Mortalidade: 16/61 (26)	RC: 57/61 (94)	NR	NR
Yoon et al. 2016 ⁸²	NA	Mortalidade: 25/51 (49) SLP: 52% (IC 95% 37,4%-64,7%) SG: 51% (IC95% 36,6%-63,6%)	RC até o segundo ciclo: 46/49 (93,9) RMM até o segundo ciclo: 38/49 (77,6) DRM até o segundo ciclo: 22/49 (44,9)	Não reportado	RC: 12 (2-24) Incidência cumulativa de recidiva em 4 anos: 15/51(30)
Foa et al. 2011 ⁸³	NA	Mortalidade: 19/53 (35,8) SG: 30,8 meses (NR) SLP: 21,5 meses (NR)	Resposta à indução: RHC: 53/53 (100)	RHC: 23 dias (NR)	Tempo até recidiva: 5,9 (2,8-23,6) Incidência cumulativa de recidiva em 20 meses: 30,9% (IC95% 29,6%-32,3%)

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Ravandi et al. 2015 84-87	NA	Mortalidade: 39/72 SG: 47 meses (0,2-97) SLP: 31 meses (0,3-97)	Resposta à indução: RC: 69/72 (96) RCC: 59/69 (83) RCM: 5/69 (7,2) RMC: 45/69 (65) RMM, mas não completa, em 4 semanas (mediana): 19/69 (28) Após recaída: RC: 7/14 (50) RC com recuperação incompleta: 2/14 (14) RG: 9/14 (64)	RMM mas não completa: 4 semanas (2-38) DRM: 3 semanas (2-37)	NR
Rousselot et al. 2016 41	NA	Mortalidade: 49/71 (69) SG: 25,8 meses SG: 45% (43%-67%) Sobrevida livre de evento (obito, recidiva hematológica): 18,9 meses SLP: 19,1 meses	RC: 67/71 (96) DRM: 33/55 (60) RMM: 36/55 (65)	NR	Até recidiva: 36/71 (51) Incidência cumulativa de recaída em 5 anos: 54% (IC95% 42-66)
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	Dasa	SLP em 3 anos: 69% SG em 3 anos: 83% Mortalidade: 6/41 (14,6%)	RCC na RC: 31/33 (94%) RMM na RC: 68% RMC na RC: 13/13(47%) RC após indução: 41/41(100%) DRM negativa no dia 21 da terapia de indução: 29/40(73%) RMC em 3 meses: 16/19 (84%)	NR	NR

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
	Controle	SLP em 3 anos: 46% SG em 3 anos: 56% Mortalidade: 21/41 (51,2%)	RCC na RC: 28/32 (88%) RMM na RC: 50% RMC na RC: 6/16 (38%) RC após indução: 38/41 (95%) DRM negativa no dia 21 da terapia de indução: 19/35 (54%) RMC em 3 meses: 10/16 (63%)	NR	NR
	P para proporções ou HR	SLP em 3 anos: p=0,04 SG em 3 anos: p=0,03 Mortalidade: p não reportado SLP: HR 0,9 (IC95% 0,3-0,78) p=0,003 SG: HR 0,37 (IC95% 0,21-0,67) p=0,001	RRC na RC: p=0,37 RMM na RC: p=0,27 RMC após indução: p=0,56 RC após indução: p=0,36 DRM negativa: p=0,10 RMC em 3 meses: p=0,25	NA	NA

N: número de pacientes; Dasa: dasatinibe; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NA: não se aplica; NR: não reportado; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; RHM: Resposta hematológica maior; RHC: Resposta hematológica completa; RC: remissão completa; DRM: Doença residual mínima; RHMe: Resposta hematológica menor; SED: Sem evidência de doença; RCC: Resposta citogenética completa; RCP: Resposta citogenética parcial; RHG: Resposta Hematológica Geral; RCMe: Resposta Citogenética Menor; RCMin: Resposta Citogenética mínima; RG: resposta global; HR: hazard ratio.

Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou mediana (Intervalo de confiança de 95%) ou n/N (%).

Tabela D - Eventos adversos

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano de publicação						
	Chilkulwar et al. 2015	Lee et al. 2011	Foa et al. 2011	Ravandi et al. 2015	Yoon et al. 2016	Rousselot et al. 2016	Sasaki et al. 2016
Arritmia cardíaca	NR	NR	NR	6/72 (8,3)	NR	4/71 (5,6)	NR
Bacteremia/ sepsis	NR	NR	NR	NR	NR	13/71 (18,3)	NR
Derrame pericárdico	NR	NR	NR	4/72 (5,5)	NR	1/71 (1,4)	NR
Derrame Pleural	NR	NR	2/53 (3,7)	6/72 (8,3)	NR	7/71 (9,8)	NR
Diarreia	NR	NR	NR	5/72 (6,9)	NR	NR	NR
Elevação de creatinina	NR	NR	NR	7/72 (9,7)	NR	NR	NR
Elevação de TGO/TGP	NR	NR	1/53 (1,8)	19/72 (26,4)	NR	5/71 (7)	NR
Embolia pulmonar	NR	NR	NR	4/72 (5,5)	NR	3/71 (4,2)	NR
Febre	NR	NR	1/53 (1,8)	NR	NR	NR	NR
Fibrinopenia	NR	NR	NR	7/72 (9,7)	NR	NR	NR
Hematoma de tecido mole	NR	NR	NR	3/72 (4,1)	NR	NR	NR
Hematoma subdural	NR	NR	NR	4/72 (5,5)	NR	1/71 (1,4)	NR
Hiperglicemia	NR	NR	NR	27/72 (37,5)	NR	NR	NR
Hipertensão pulmonar	NR	NR	NR	2/72 (2,7)	NR	NR	NR
Hipocalcemia	NR	NR	NR	69/72 (95,8)	NR	NR	NR
Hipocalemia	NR	NR	NR	48/72 (66,6)	NR	NR	NR
Hipofosfatemia	NR	NR	NR	63/72 (87,5)	NR	NR	NR
Infecção	NR	NR	NR	66/72 (91,6)	NR	NR	NR
Insuficiência cardíaca	NR	NR	NR	NR	NR	2/72 (2,8)	NR
Insuficiência renal aguda	NR	NR	NR	14/72 (19,4)	NR	1/71 (1,4)	NR
Náusea	NR	NR	1/53 (1,8)	4/72 (5,5)	NR	NR	NR
Neutropenia	NR	NR	NR	NR	NR	11 (fase manutenção)	NR

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano de publicação						
	Chilkulwar et al. 2015	Lee et al. 2011	Foa et al. 2011	Ravandi et al. 2015	Yoon et al. 2016	Rousselot et al. 2016	Sasaki et al. 2016
						4 (fase consolidação)	
Pneumonia não bacteriana	NR	NR	NR	NR	NR	2/72 (2,8)	NR
Proteinúria	NR	NR	1/53 (1,8)	NR	NR	NR	NR
Sangramento gastrointestinal	NR	NR	NR	13/72 (18,5)	NR	3/71 (4,2)	NR
Sangramento geniturinário	NR	NR	NR	3/72 (4,1)	NR	NR	NR
Síndrome de lise tumoral	NR	NR	NR	NR	NR	1/71 (1,4)	NR
Trombose venosa profunda	NR	NR	NR	6/72 (8,3)	NR	NR	NR
Vômito	NR	NR	NR	4/72 (5,5)	NR	NR	NR

NR: não reportado. Dados foram apresentados em n/N (%).

Questão de Pesquisa 2: Qual a eficácia e segurança do ponatinibe como tratamento na LLA Ph+ no adulto?

1) Estratégia de buscaMEDLINE via Pubmed:

((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive OR Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia ORAcute Lymphocytic Leukemia))) AND ("ponatinib" [Supplementary Concept] OR ponatinib OR AP 24534 OR Iclusig)

Total: 44 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

'acute lymphoblastic leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim OR acute AND lymphoblastic AND leukemia AND philadelphia AND positive AND [embase]/lim

AND

('ponatinib'/mj AND [embase]/lim) OR ('iclusig'/mj AND [embase]/lim)AND

('adult'/exp OR 'adult' AND [embase]/lim) OR ('aged'/exp OR 'aged' AND [embase]/lim) OR (of AND age AND [embase]/lim)

Total: 56 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 100 referencias (44 no MEDLINE e 56 no Embase). Destas, 13 foram excluídas por estarem duplicadas. Oitenta e sete referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, sendo que 15 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Sete estudos foram excluídos nessa etapa. A maioria dos excluídos apresentou resultados em leucemias Ph+ LMC e LLA de forma conjunta, sem especificar os desfechos por tipo de leucemia. Um estudo comparou ponatinibe com transplante decélulas tronco, utilizando dados secundários de eficácia do ponatinibe e dados primários do banco de transplantes, sem utilizar metodologia apropriada de comparações indiretas. Ao final, quatro estudos foram incluídos (oito publicações).

3) Descrição dos estudos e seus resultados A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela E**. As características dos pacientes encontram-se descritas na **Tabela F**. As **tabelas G e H** apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.

Tabela E - Características dos estudos

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	Estudo comparativo não randomizado, com análise de escore de propensão	Avaliar resultados clínicos de pacientes com LLA Ph+ tratados com quimioterapia HCVAD + ponatinibe <i>versus</i> quimioterapia HCVAD + dasatinibe.	110 pacientes adultos sem tratamento prévio, provenientes de 2 estudos fase 2 similares, que foram pareados utilizando escore de propensão	Ponatinibe 45mg/dia durante 2 semanas na fase de indução e 30mg/dia a partir do ciclo 2, com redução adicional para 15mg/dia quando obtida RCM	NR	Baixo risco: O estudo tem limitação de ser retrospectivo, mas utilizou análises que minimizam vieses de comparações não randomizadas
Jabbour et al. 2015 ⁸⁹	Série de casos, unicêntrico fase 2	Avaliar eficácia e segurança da terapia combinada de ponatinibe + quimioterapia HCVAD	37 pacientes adultos com LLA Ph+ consecutivos tratados e não tratados previamente	Ponatinibe 45mg/dia VO nos primeiros 14 dias do ciclo 1 e continuamente durante os 7 ciclos seguintes de quimioterapia de consolidação. Após 8 ciclos de HCVAD e ponatinibe, foi administrada terapia de manutenção de 45mg/dia de ponatinibe VO durante 2 anos. Administrada vincristina EV no dia 1 e prednisona VO 200mg/dia nos dias 1-5. Intensificação da HCVAD e ponatinibe nos meses 6 e 13	NA	Alto risco: série de casos com o objetivo de avaliar eficácia

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
				(mesmo esquema da indução). Após, ponatinibe 45mg/dia VO indefinidamente na manutenção		
Cortes et al. 2013⁸	Série de casos, multicêntrico (66 centros), fase 2	Avaliar a eficácia e segurança do ponatinibe	Pacientes adultos (449) com LMC em fase crônica, LMC em fase acelerada, LMC em fase de blástica ou LLA Ph+ com resistência ao ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe ou com a mutação T315I (6 coortes)	Ponatinibe 45mg/dia VO. Desfechos avaliados ao final do ciclo 1 (28 dias), ciclo 2 e a cada 2 meses.	NA	Alto risco: série de casos com o objetivo de avaliareficácia
Papayannidis et al. 2013⁹⁰	Série de casos	Avaliar a eficácia e segurança do ponatinibe	Pacientes adultos com LLA Ph+ avançada e LMC, resistentes ou intolerantes aos iTK administrados previamente	Ponatinibe 45mg/dia VO	NA	Alto risco: série de casos com o objetivo de avaliareficácia (resumos de congresso)

LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo; NR: não reportado; NA: não se aplica; HCVAD: quimioterapia hiperfracionada com ciclofosfamida + vincristina+ doxorubicina+ dexametasona; EV: endovenoso; VO: via oral.

Tabela F - Características dos pacientes

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Pona	Idade, controle	% sexo masculino Pona	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	41	41	57 (27-80)	55 (22-75)	NR	NR	Resposta ao tratamento avaliada em 3 meses	NR	NR	30 meses no grupo tratamento e 65 meses no grupo controle
Jabbour et al. 2015 ⁸⁹	37, sendo 34 não tratados previamente e 3 tratados previamente	NA	51 (27-75)	NA	20/37(54)	NA	NR	11/37	EA (2), opção de troca de medicamento (dasa: 8 e Nilo: 1)	26 meses (15-39)
Cortes et al. 2013 ⁸	449 no total, sendo 48 LMC na fase blástica ou LLA Ph+ com resistência ou intolerância ao dasa/Nilo, 46 LMC na fase blástica ou LLA Ph+ + mutação T351I	NA	Exclusiva para pacientes LLA Ph+: 62 (20-80)	NA	NR	NA	12,8 (1 dia - >24,8 meses) - dados gerais para as 6 coortes.	31/32 (97%) - exclusivo para a coorte LLA Ph+	Progressão da doença (17), EA(2), óbito (6), retirou consentimento (3), Outras razões (6), Ausência de eficácia (4), Decisão médica (1)	6 meses (0,1-19) -exclusivo para LLAPh+

Autor, ano	N intervenção	N controle	IdadePona	Idade, controle	% sexo masculino Pona	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Papayannidis et al. 2013 ⁹⁰	Relato 2013a: 14 pacientes, sendo 12 LLA Ph+ e 2 LMC fase blástica. Relato 2013b: 17 pacientes, sendo 14 LLA Ph+ e 3 LMC fase blástica	NA	Relato 2013a: 55 (18-94)	NA	Relato 2013a: 6/14 (43%). Relato 2013b: 8/17 (47)	NA	Relato 2013b: 139 dias (14->540)	Relato 2013a: 7/14 (50%). Relato 2013b: 12/17 (71)	Relato 2013a: ausência de eficácia (5), TMO (2). Relato 2013b: progressão da doença(5), TMO (6), Intolerância (1)	Relato 2013a: 80 dias (15->225) Relato 2013b: 284 dias (8->540)

N: número de pacientes; Pona: ponatinibe; Dasa: dasatinibe; Nilo: nilotinibe; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NA: não se aplica; NR: não reportado; EA: evento adverso; TMO: transplante de medula óssea. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).

Tabela G - Desfechos de eficácia

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	Dasa	SLP em 3 anos: 69% SG em 3 anos: 83% Mortalidade: 6/41 (14,6%)	RCC na RC: 31/33 (94%) RMM na RC: 68% RMC na RC: 13/13(47%) RC após indução: 41/41(100%) DRM negativa no dia 21 da indução: 29/40(73%) <u>RMC em 3 meses: 16/19 (84%)</u>	NR	NR
	Controle	SLP em 3 anos: 46% SG em 3 anos: 56% Mortalidade: 21/41 (51,2%)	RCC na RC: 28/32 (88%) RMM na RC: 50% RMC na RC:6/16 (38%) RC após indução: 38/41(95%) DRM negativa no dia 21 da indução: 19/35(54%) <u>RMC em 3 meses: 10/16 (63%)</u>	NR	NR
	P para proporções ou HR	SLP em 3 anos: p=0,04 SG em 3 anos: p=0,03 Mortalidade: p não reportado SLP: HR 0,9 (IC95% 0,3-0,78) p=0,003 SG: HR 0,37 (IC95% 0,21-0,67) p=0,001	RRC na RC: p=0,37 RMM na RC: p=0,27 RMC após indução: p=0,56 RC após indução: p=0,36 DRM negativa: p=0,10 RMC em 3 meses: p=0,25	NA	NA
Jabbour et al. 2015 ⁸⁹	NA	SG em 2 anos: 80% (IC 95%:63-90) SLP: 81% (IC 95%: 64-90)	RC: 36/36 (100%) RCC: 32/32 (100%) RMM: 35/37 (95%) RMC: 29/37 (78%) Citometria de fluxo negativa: 35/36 (97%)	RMM: 3 semanas (2-14) RMC: 11 semanas (2-96) DRM: 3 semanas (3-14)	NR

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Cortes et al. 2013 ⁸	NA	SG em 12 meses: 40% SG em 2 anos: 21% SLP: 7%, mediana de 3 meses	RHM: 13/32 (41) RHM para resistente/intolerante: 5/10 (50) RHM para mutação T351I: 8/22 (36) RCM: 15/32 (47) RCM para resistente/intolerante: 6/10 (60) RCM para mutação T351I: 9/22 (41) RCC: 12/32 (38) RCC para resistente/intolerante: 5/10 (50) RCC para mutação T351I: 7/22 (32)	RHM: 2,9 semanas (1,6-24) RCM: 1 mês (0,9-3,7)	RHM: 3 meses (2-14) RCM: 3,7 meses (NR)
Papayannidis et al. 2013 ⁹⁰	NA	Relato 2013a: SG: 19 meses (11- >44) Relato 2013b: Mortalidade por progressão de doença: 5/17 (29)	Relato 2013a: RHM: 12/14 (86) Relato 2013b: RHM maior: 13/17 (76)	Relato 2013a: RHM: 24 dias (NR)	NR

N: número de pacientes; Dasa: dasatinibe; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NA: não se aplica; NR: não reportado. SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; RHM: Resposta hematológica maior; RHC: Resposta hematológica completa; RC: remissão completa; DRM: Doença residual mínima; RHMe: Resposta hematológica menor; SED: Sem evidência de doença; RCC: Resposta citogenética completa; RCP: Resposta citogenética parcial; RHG: Resposta Hematológica Geral; RCM: Resposta Citogenética Menor; RCMIn: Resposta Citogenética mínima; RG: resposta global. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou mediana (Intervalo de confiança de 95%) ou n/N (%)

Tabela H - Eventos adversos

Eventos adversos (Grau 3-5)	Autor, ano de publicação			
	Sasaki et al. 2016	Jabbour et al. 2015	Cortes et al. 2013	Papayannidis et al. 2013
Anemia	NR	NR	4/32 (12)	NR
Anorexia	NR	1/37 (3)	NR	NR
Cefaleia	NR	NR	0	1/17 (6)
Constipação	NR	0	1/32 (3)	NR
Derrame pericárdico	NR	1/37 (3)	NR	NR
Derrame Pleural	NR	0	NR	NR
Diarreia	NR	2/37 (5)	NR	NR
Dispneia	NR	NR	0	NR
Dor abdominal	NR	3/37 (8)	2/32 (6)	NR
Eventos trombolíticos	NR	3/37 (8)	NR	NR
Hipertensão	NR	6/37 (16)	1/32 (3)	NR
Infarto do miocárdio	NR	3/37 (8)	NR	NR
Infecção	NR	32/37 (86)	NR	NR
Injúria renal	NR	2/37 (5)	NR	NR
Mucosite	NR	4/37(11)	NR	NR
Náusea	NR	3/37 (8)	0	NR
Neutropenia	NR	NR	4/32 (12)	NR
Neutropenia febril	NR	NR	2/32 (6)	NR
Pancreatite	NR	6/37 (16)	0	NR
Rash	NR	8/37 (22)	1/32 (3)	3/17 (18)
Sangramento	NR	5/37 (14)	NR	NR
Trombocitopenia	NR	NR	2/32 (6)	NR
Vômito	NR	2/37 (5)	0	NR

NR: não reportado. Dados foram apresentados em n/N (%).

Questão de Pesquisa 3: Qual a eficácia e segurança do uso de TKI pós TMO?

1) Estratégia de busca MEDLINE via Pubmed:

(((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive OR Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphocytic Leukemia)))) AND (((tyrosine kinase inhibitors) OR ("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR imatinib OR Gleevec OR Glivec OR STI 571 OR ST 1571 OR CGP 57148 OR CGP57148B)) OR (("Dasatinib"[Mesh] OR dasatinib OR BMS354825 OR Sprycel)))) AND ("Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR Bone marrow transplant OR Bone Marrow Grafting) Total: 120 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

'acute lymphoblastic leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim OR acute AND lymphoblastic AND leukemia AND philadelphia AND positive AND [embase]/lim

AND

('protein tyrosine kinase inhibitor'/exp OR 'tyrosine kinase inhibitor' AND [embase]/lim) OR [(imatinib'/exp/mj AND [embase]/lim) OR (gleevec'/mj AND [embase]/lim) OR (glivec'/mj AND [embase]/lim)] OR (dasatinib'/exp/mj AND [embase]/lim OR sprycel AND [embase]/lim)

AND

('bone marrow transplantation'/exp OR 'bone marrow transplantation' AND [embase]/lim) OR ('bone'/exp OR bone AND ('marrow'/exp OR marrow) AND ('transplant'/exp OR transplant) AND [embase]/lim) OR ('bone'/exp OR bone AND ('marrow'/exp OR marrow) AND ('grafting'/exp OR grafting) AND [embase]/lim)

AND

([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [embase]/lim Total: 205 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 325 referências (120 no MEDLINE e 205 no Embase). Destas, 33 foram excluídas por estarem duplicadas. Duzentas e noventa e duas referências foram triadas por elegibilidade. Três estudos foram excluídos por analisar o efeito das iTKs no pós-transplante considerando conjuntamente populações com LLA e LMC. Um estudo foi adicionalmente excluído por ser relato de caso. Seis estudos referem-se à manutenção do uso dos iTKs após TMO, ou seja, avaliaram iTKs no período pré e manutenção das iTKs no período pós-transplante, e foram considerados para a questão de pesquisa 5 (Qual a eficácia e segurança do tratamento com TKI na fase de manutenção pós-TMO?). Ao final, dois estudos foram selecionados por avaliarem o uso dos iTKs no período pós-transplante, como tratamento da recorrência molecular.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela I**. As características dos pacientes encontram-se descritas na **Tabela J**. A **Tabela K** apresenta dados de eficácia. Nenhum dos estudos descreveu eventos adversos.

Tabela I - Características dos estudos

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Nishiwaki et al. 2015 ⁹³	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar o impacto da situação de DRM no momento do transplante alogênico nos desfechos pós-transplantes e avaliar os iTK no pós-TMO	Pacientes japoneses com pelo menos 16 anos que tenham realizado primeiro transplante para LLA Ph+ em resposta completa	A mediana de dias da administração dos iTK foi de 141 dias pós-transplante (21-1903). Imatinibe foi administrado em 85 pacientes, com mediana de dose de 400mg/dia; e o dasatinibe foi administrado em 18 pacientes, com mediana de dose de 100 mg/dia. Pós-transplante sem recorrência molecular (profilático) foi administrado em 34 pacientes; em recorrência molecular em 24 pacientes, em 42 pacientes com recorrência hematológica e 3 em tempos não conhecidos.	NA	Alto risco: análise retrospectiva não comparativa com o objetivo de avaliar eficácia.
Wassmann et al. 2005 ⁵⁵	Série de casos	Avaliar eficácia e segurança do imatinibe em pacientes com LLA Ph+ e evidência molecular de leucemia recorrente após TMO alogênico ou autólogo	Pacientes > 15 anos, com LLA Ph+ e fase blástica da LMC (não é informada a proporção de cada, mas o título menciona apenas LLA Ph+). Desta forma, foi inferido que a maioria dos pacientes incluídos era de LLA Ph+	Imatinibe dose oral inicial diária de 400mg, podendo ser escalonada para 600mg e subsequentemente 800mg/dia em pacientes que permaneceram bcr-abl+. As aspirações de medula óssea para citologia e análise de DRM foram programadas após os primeiros 28 dias de tratamento com Imatinibe e subsequentemente a cada 6 a 8 semanas durante o primeiro ano de terapia. 18/27 (67%) receberam imatinibe antes do transplante, sendo 9 na resposta completa, 1 durante tratamento de primeira linha e 9 no resgate	NA	Alto risco: série de casos com objetivo de avaliar eficácia.

DRM: Doença Residual Mínima; iTKs: Inibidores da Tirosina-quinase; TMO: transplante de medula óssea; LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo.

Tabela J - Características dos pacientes

Autor, ano	N	Idade	% sexo masculino	Tempo de tratamento pós TMO	Tempo entre o diagnóstico e o TMO	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento pós TMO
Nishiwaki et al. 2015 ⁹³	432 pacientes, sendo que 277 receberam TMO em DRM- e 155 receberam TMO em DRM+. Do total de 425 pacientes com dados para administração de iTK pós-transplante, 103 receberam iTK pós-transplante	43 (16–68)	56%	NR	NR	NR	NR	NR
Wassmann et al. 2005 ⁵⁵	27 pacientes, sendo que 24 receberam TMO alogênico e 3 receberam TMO autólogo	48 (16-63)	14/27 (52)	Tempo entre transplante e início do imatinibe: 4,4 meses (1,1-19,2)	NR	10/27 (37)	Recorrência molecular (3), sem descrição de causa (6), óbito por AVC (1)	8,3 meses (0,9-31)

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NR: não reportado; TMO: transplante de medula óssea; DRM: doença residual mínima; AVC: acidente vascular cerebral. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).

Tabela K - Desfechos de eficácia

Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Nishiwaki et al. 2015 ⁹³	Análise multivariada (presença e ausência de administração iTK profilático ou em RM): SLP: HR 2,07 (IC95% 1,38-3,10; p<0,000)1 RM: HR 16,7 (IC95% 10,3-27,2; p<0,0001) Mortalidade sem recorrência: HR 0,11 (IC95% 0,03-0,34; p<0,0001)	NR	NR	NR
	SLP 1 ano em pacientes sem detecção de DRM: 91% ± 9% SG em 1 ano em pacientes sem detecção de DRM: 100% SLP em 13 meses em pacientes com detecção de DRM: 8% ± 7% SG em 13 meses em pacientes sem detecção de DRM: 23% ± 13%	RM: 15/27 (55) Probabilidade de recorrência: 52% ± 10% Remissão molecular: 14/27 (52) Probabilidade do paciente com DRM persistir após 3 meses de tratamento com imatinibe: <10% Recorrência durante tratamento: 0 Negatividade da PCR em pacientes não tratados com imatinibe antes do transplante (n=9): 6/9 (67)	Remissão molecular em 2 meses: n=9 Remissão molecular em 3 meses: n=2 Tempo até negativar por PCR: 1,5 meses (0,9-3,7)	Duração da remissão molecular em todos os pacientes: 6,6 meses (0,9-31) Duração da remissão molecular em pacientes detectados com DRM: 3,6 meses (0,9-6,6) Duração da remissão molecular em pacientes detectados sem DRM: 28,6 meses (NR)
Wassmann et al. 2005 ⁵⁵	(valores de p para as comparações entre os subgrupos = < 0,001 para ambos os desfechos) SLP em 2 anos em pacientes sem detecção de DRM: 54.5% ± 21% SG em 2 anos em pacientes sem detecção de DRM: 80% ± 18% SG em 13 meses em pacientes com DRM em 13 meses: 23% ± 13%			

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; iTKs: Inibidores da Tirosina-quinase; RM: recorrência molecular; HR: hazard ratio; NR: não reportado.; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; DRM: doença residual mínima; PCR: proteína C reativa.

Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou mediana (Intervalo de confiança de 95%) ou n/N

Questão de Pesquisa 4: Qual a eficácia e segurança dos transplantes autólogo e alogênico na LLA Ph+ no adulto não detectável?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

Search ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive OR Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphocytic Leukemia) AND ("Transplantation, Autologous"[Mesh] OR Autologous transplantation OR Autografting OR Autotransplantation OR "Transplantation, Homologous"[Mesh] OR Allogeneic transplantation OR Allografting OR Homografting) AND ("Remission Induction"[Mesh] OR remission OR post-remission OR postremission OR first complete remission) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "adult"[MeSH Terms] OR of age OR middle age))
Sort by: Author Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Multicenter Study; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews

Total: 383 referências

Data do acesso: 17/03/2017

EMBASE:

'acute lymphoblastic leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim OR acute AND lymphoblastic AND leukemia AND philadelphia AND positive AND [embase]/lim

AND

('allogenic bone marrow transplantation'/mj AND [embase]/lim)

AND

('autologous bone marrow transplantation'/mj AND [embase]/lim)

AND

('remission'/exp AND [embase]/lim) OR (post AND 'remission'/mj AND [embase]/lim)

Total: 54 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 437 referências (383 no MEDLINE e 54 no Embase). Foram excluídas cinco citações duplicadas e 432 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 42 tiveram seus textos completos avaliados, quando disponíveis, para confirmação da elegibilidade.

Não foram localizados os textos completos em versão eletrônica de sete citações publicadas nas décadas de 80 e 90. Adicionalmente, um estudo foi publicado no idioma Chinês. A avaliação da elegibilidade desses estudos foi realizada somente por meio das informações disponíveis nos resumos. Nenhum desses estudos foi considerado elegível por não apresentarem dados estratificados para a população de LLA Ph+.

Foram identificadas uma *overview* de revisões sistemáticas, três revisões sistemáticas e uma meta-análise de dados individuais, porém, nenhuma delas apresentou resultados estratificados por tipo de transplante e/ou para a população com LLA Ph+ e, portanto, foram excluídas. Adicionalmente identificamos uma revisão narrativa que também foi excluída.

Dois estudos foram excluídos por terem avaliado diferentes fontes de células para transplante (medula óssea ou sangue periférico). Vinte e oito estudos primários foram excluídos por não apresentarem resultados estratificados por tipo de transplante e/ou para a população com LLA Ph+. No total foram incluídas seis publicações, correspondentes a quatro estudos.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela L. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela M. A Tabela N apresenta os dados de eficácia.

Tabela L - Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Gorin et al. 2015 ⁹⁴	Estudo retrospectivo, multicêntrico, com coortes pareadas por idade, diagnóstico, status do transplante (em R1 ou R2), intervalo desde o diagnóstico e status citogenético	Avaliar efeito do transplante de célula tronco autólogo ou alogênico haploidêmico em pacientes com LMC e LLA	Pacientes adultos com LMC e LLA que receberam transplante de células tronco autólogo (n=356, sendo 103 no grupo LLA) ou alogênico haploidêmico (n=188, sendo 56 no grupo LLA). Apresentou desfechos para pacientes com LLA Ph+ que receberam transplante autólogo (n=37) e alogênico (n=19)	Transplante alogênico haploidêmico	Transplante autólogo	Moderado-alto: apesar de ser um estudo observacional, houve pareamento dos pacientes
Hallbook et al. 2005 ⁹⁵	Estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico (8 centros na Suécia)	Avaliar efeito do transplante autólogo, alogênico de doador aparentado ou alogênico de doador não aparentado	Pacientes adultos (<16 anos) com LLA que receberam transplante de células tronco autólogo (n=67) ou alogênico de doador aparentado (n=78) ou alogênico de doador não aparentado (n=42)	Transplante alogênico (recomendado na R1 em pacientes <45anos). Condicionamento e profilaxia de DECH a critério de cada instituição	Transplante autólogo (recomendado na R1 em pacientes >45anos e naqueles sem doador compatível). Condicionamento e profilaxia de DECH a critério de cada instituição	Alto: estudo retrospectivo, com co-intervenções heterogêneas. Não apresentou número de pacientes com LLA Ph+ que recebeu cada tipo de transplante

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
LALA-94, 2004 ⁵⁰	Estudo de coorte prospectivo, avaliando pacientes com LLA de alto risco que receberam transplante alogênico quando houvesse doador compatível ou autólogo	Avaliar efeito do transplante de célula tronco autólogo ou alogênico em pacientes adultos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA de alto risco (n=1000) randomizados para receber diferentes tratamentos para indução. Após indução, dos 154 pacientes com LLA Ph+, 140 receberam transplante alogênico quando houvesse doador (n=75) ou autólogo (n=65)	Transplante alogênico	Transplante autólogo	Alto: trata-se de estudo observacional, com intervenções alocadas de acordo com a disponibilidade de doador
UKALLXII/ECOG 2993, 2009 ²⁷	Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico, avaliando pacientes com LLA que receberam transplante alogênico quando houvesse doador e ECR avaliando transplante autólogo vs quimioterapia	Avaliar o efeito do transplante alogênico em adultos com LLA e avaliar o efeito do transplante autólogo vs quimioterapia padrão. Dados apresentados apenas para pacientes LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+ (n=267). Pacientes que atingiram R1 (n=220), com <55anos e doador compatível receberam transplante alogênico (n=76). Os demais foram randomizados para transplante autólogo ou quimioterapia	Transplante alogênico com doador aparentado ou não aparentado. Condicionamento com irradiação de corpo inteiro; irradiação testicular (homens) + etoposide 60mg/kg EV. Profilaxia de DECH com ciclosporina e MTX	Transplante autólogo na ausência de doador compatível ou quimioterapia. Esquema de condicionamento pré transplante foi o mesmo em ambos os grupos	Alto: trata-se de estudo observacional, com intervenções alocadas de acordo com a disponibilidade de doador. Excluíram transplantes não realizados por protocolo

R1: primeira remissão; R2: segunda remissão; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LMC: Leucemia mielóide crônica; LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo; DECH: doença enxerto versus hospedeiro; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EV: endovenoso; MTX: metotrexato.

Tabela M - Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Alogênico	Idade, autólogo	% sexo masculino Alogênico	% sexo masculino Autólogo	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento
Gorin et al. 2015 ⁹⁴	19 no estrato LLA Ph+	37 no estrato LLA Ph+	42 (18-69), para todos LMC e LLA	43 (18-71), para todos LMC e LLA	59% (para todos LMC e LLA)	56% (para todos LMC e LLA)	214 dias (82-4172)	28 meses (1-87)
Hallbook et al. 2005 ⁹⁵	120 pacientes com LLA receberam transplante alogênico. Total de LLA Ph+ = 35 em R1 e 7 em R2 (ambos os tipos de transplante)	67 pacientes com LLA receberam transplante autólogo. Total de LLA Ph+ = 35 em R1 e 7 em R2 (ambos os tipos de transplante)	Considerando 120 pacientes com LLA: Doador aparentado: 32 (17-59); doador não aparentado: 31 (18-54)	Considerando 67 pacientes com LLA: 35 (17-66)	Considerando 71/120 (59%)	Considerando 40/67 (60%)	Pacientes LLA em R1: Média 5,4 meses (DP ± 2,5); Pacientes LLA após R1: Média 22 meses (DP ± 17,5)	Sobreviventes: 89 meses (17-197); transplante autólogo: 99 meses (57-197); doador aparentado: 92 meses (17-194); doador não aparentado: 48 meses (18-105)
LALA-94, 2004 ⁵⁰	75	65	42 (11-56) (De 154 pacientes com LLA Ph+)	42 (11-56) (De 154 pacientes com LLA Ph+)	89/154 (58%) (De 154 pacientes com LLA Ph+)	89/154 (58%) (De 154 pacientes com LLA Ph+)	Alogênico aparentado: 113 dias (90-192); Alogênico não aparentado: 138 (92-227); Autólogo: 128 (79-350)	5 anos
UKALL XII/ECOG 2993, 2009 ²⁷	Transplante alogênico 'por protocolo': 76 (com doador aparentado n:45 e não aparentado n:31)	Transplante autólogo: 7	40 (15-60) intervenção e controle. Neste grupo 95% pacientes <50 anos	40 (15-60) intervenção e controle. Neste grupo 77% pacientes <50 anos	56% (intervenção e controle)		Alogênico aparentado: 153 dias (79-284); Alogênico não-aparentado: 191 dias (113-276); Autólogo: NR	51 sobreviventes: 8 anos e 2 meses (3 anos - 14 anos)

N: número de pacientes; Leucemia mielóide crônica; LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo; LMC: Leucemia mielóide crônica; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; R1: Primeira remissão; R2: Segunda remissão; DP: Desvio Padrão; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).

Tabela N - Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida Transplante Alogênico	Mortalidade/Sobrevida Transplante Autólogo	p	Resposta Alogênico	Resposta Autólogo	p
	Pacientes LLA Ph+ transplantados em R1:	Pacientes LLA Ph+ transplantados em R1:				
Gorin et al. 2015 ⁹⁴	Mortalidade não relacionada à recorrência: 7/17 (43) SLP: 4/17 (26) SG: 4/17 (26)	Mortalidade não relacionada à recaída: 1/36 (4) SLP: 21/36 (60) SG: 27/36 (76)	Mortalidade: p = 0,0006 SLP: p = 0,005 SG: p = 0,001	Recorrência: 5/17 (32)	Recorrência: 13/36 (36)	p = 0,86
Hallbook et al. 2005 ⁹⁵	Pacientes transplantados em R1: SLP em 5 anos: 30% (IC95% 12-47%) Pacientes transplantados após R1: Sobrevida em 7 meses: 0%	Pacientes transplantados em R1: SLP em 5 anos: 0% Pacientes transplantados após R1: Sobrevida em 7 meses: 0%	SLP em 5 anos: p=0,04	NR	NR	NR
LALA-94, 2004 ⁵⁰	Mortalidade relacionada ao tratamento em 3 anos: 22% SG: 21,5 meses SLP: 34 meses	Mortalidade relacionada ao tratamento em 3 anos: 26% SG: 14,2 meses SLP: 34 meses	Mortalidade: p= NS	Recorrência: em 3 anos: 53% Recorrência em 5 anos: 58%	Recorrência em 3 anos: 77% Recorrência em 5 anos: 90%	p = 0,003
UKALLXII/EC OG 2993, 2009 ²⁷	SG em 5 anos: Aparentado: 44% (IC95% 29-59) Não aparentado: 36% (IC95% 19-52) SLE em 5 anos: Aparentado: 41% (IC95% 27-56) Não aparentado: 36% (IC95% 19-52) SLP em 5 anos: Aparentado: 57% (IC95% 40-73) Não aparentado: 66% (IC95% 48-85)	SG em 5 anos: Autólogo: 29% (IC95% 0-62) Quimioterapia: 19% (IC95% 10-28) SLE em 5 anos: Autólogo: 29% (IC95% 0-62) Quimioterapia: 9% (IC95% 3-15) SLP em 5 anos: Autólogo: 44% (IC95% 1-88)	NR	NR	NR	NR

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida Transplante Alogênico	Mortalidade/Sobrevida Transplante Autólogo	p	Resposta Alogênico	Resposta Autólogo	p
-------------------	--	---	----------	-------------------------------	------------------------------	----------

Quimioterapia: 10% (IC95% 3-18)

LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; NR: não reportado; NS: Não significativo; SLE: Sobrevida livre de eventos; IC: Intervalo de confiança.

Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo), proporção (Intervalo de confiança de 95%) ou n/N (%).

Segurança dos transplantes autólogo e alogênico em pacientes adultos com LLA Ph+

O estudo UKALLXII/ECOG2993 descreveu que no grupo de pacientes que recebeu transplante alogênico aparentado, 29/45 (64%) apresentou doença do enxerto contra hospedeiro, sendo 6/45 (13%) graduadas como 3 e 4. No grupo de pacientes que recebeu transplante alogênico não aparentado, 15/31 (48%) apresentou doença do enxerto contra hospedeiro, sendo 2/31 (6,4%) graduadas como 3 e 4.

Os demais estudos não apresentaram dados de segurança.

Questão de Pesquisa 5: Qual a eficácia e segurança do tratamento com TKI na fase de manutenção pós-TMO?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive OR Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphocytic Leukemia)))) AND (((tyrosine kinase inhibitors) OR ("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR imatinib OR Gleevec OR Glivec OR STI 571 OR ST 1571 OR CGP 57148 OR CGP57148B)) OR (("Dasatinib"[Mesh] OR dasatinib OR BMS354825 OR Sprycel)))) AND ("Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR Bone marrow transplant OR Bone Marrow Grafting)

Total: 120 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

'acute lymphoblastic leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim OR acute AND lymphoblastic AND leukemia AND philadelphia AND positive AND [embase]/lim

AND

('protein tyrosine kinase inhibitor'/exp OR 'tyrosine kinase inhibitor' AND [embase]/lim) OR [(imatinib'/exp/mj AND [embase]/lim) OR (gleevec'/mj AND [embase]/lim) OR (glivec'/mj AND [embase]/lim)] OR (dasatinib'/exp/mj AND [embase]/lim OR sprycel AND [embase]/lim)

AND

('bone marrow transplantation'/exp OR 'bone marrow transplantation' AND [embase]/lim) OR ('bone'/exp OR bone AND ('marrow'/exp OR marrow) AND ('transplant'/exp OR transplant) AND [embase]/lim) OR ('bone'/exp OR bone AND ('marrow'/exp OR marrow) AND ('grafting'/exp OR grafting) AND [embase]/lim)

AND

([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [embase]/lim

Total: 205 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 325 referências (120 no MEDLINE e 205 no Embase). Destas, 33 foram excluídas por estarem duplicadas. Duzentas e noventa e duas referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 12 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Três estudos foram excluídos por analisar o efeito das iTKs no pós-transplante considerando conjuntamente populações com LLA e LMC. Um estudo foi adicionalmente excluído por ser relato de caso. Dois estudos referem-se à avaliação do uso dos iTKs no período pós-transplante, como tratamento da recorrência molecular e foram considerados para a questão de pesquisa 3 (Qual a

eficácia e segurança do uso de TKI pós-TMO?). Por fim, seis estudos foram selecionados por avaliarem o uso de iTKs no período pré e manutenção das iTKs no período pós-transplante.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela O. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela P. As Tabelas Q e R apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.

Tabela O - Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Burke et al. 2008 ⁹⁶	Estudo observacional comparativo retrospectivo	Avaliar a eficácia do imatinibe no peri e pós-TMO	Pacientes com LLA Ph+	As doses de imatinibe variaram de 240 a 340mg/ m2/dia para pediátricos e 400 a 800mg/dia para adultos. Quando a terapêutica com imatinibe foi iniciada pós-TMO, iniciou-se em média, no dia +120 (intervalo: 80-180) e continuou até o dia +365	O estudo apresenta uma análise de grupos. Dezesete dos 32 pacientes não receberam imatinibe. Porém, alguns desfechos são apresentados em relação ao grupo que apenas recebeu imatinibe no pré-TMO	Alto risco: análise retrospectiva e com viés de seleção
Carpenter et al. 2007 ⁹⁷	Estudo observacional prospectivo	Avaliar a eficácia do imatinibe no pós-TMO	Pacientes com LLA Ph+ e LMC adultos e pediátricos. Apresentados apenas os dados referentes à população com LLA Ph+, sendo que o estudo não apresenta os resultados por faixa etária	Imatinibe 400mg/dia em adultos e 260mg/m2/dia em crianças. 14/15 pacientes com LLA Ph+ receberam imatinibe pré-TMO	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia
Chen et al. 2012 ⁷⁵	Estudo observacional prospectivo, comparativo, fase 2	Avaliar o tratamento com imatinibe no pós-TMO	Pacientes com LLA Ph+ < 60 anos	Tratamento com imatinibe durante 3-12 meses pós-TMO, até que os níveis de transcrição BCR-ABL fossem negativos pelo menos 3 testes consecutivos. Dose inicial de imatinibe de 400mg/dia para adultos (> 17 anos) e 260mg/m2/dia para crianças (<17 anos)	Pacientes que não receberam outra terapia pós-TMO	Alto risco: viés de seleção (os pacientes que não receberam o tratamento tinham contra-indicação)

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Kebriaei et al. 2012 ⁹⁸	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar a eficácia dos iTK de manutenção pós-TMO (iTK administrado nos primeiros 6 meses pós-TMO na ausência de doença	Pacientes adultos e pediátricos com LLA Ph+	Imatinibe como linha de frente de tratamento + quimioterapia HCVAD, dose entre 400 e 800mg, em 62 pacientes; e 11 pacientes receberam dasatinibe entre 50 e 140mg. No pós-TMO, imatinibe foi utilizado em todos exceto um paciente (que recebeu dasatinibe também como tratamento de linha de frente antes do TMO)	NA	Alto risco: análise retrospectiva não comparativa com o objetivo de avaliar eficácia
Pfeifer et al. 2013 ⁵⁸	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (publicação refere-se à uma análise interina dos 55 primeiros pacientes)	Comparar duas estratégias: imatinibe profilático logo que clinicamente viável no pós-TMO (fase de manutenção) <i>versus</i> imatinibe administrado na DRM desencadeada após a primeira detecção de BCR-ABL1 (recorrência molecular)	Pacientes >18 anos com LLA Ph+ (n=54) ou LMC em crise blástica (n=1) que receberam TMO na primeira remissão completa	Imatinibe 600mg (sendo 400mg também permitido) profilático, iniciado em uma mediana de 48 dias (23-88)	Imatinibe 600mg (sendo 400mg também permitido) após a detecção de DRM (que ocorreu em uma mediana de 70 dias pós-transplante (39-567) Pacientes com DRM detectada por RT-PCR e confirmada por nested-PCR	Alto risco: randomização e sigilo da alocação não foram adequadamente descritos

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Ribera et al. 2010 ⁵⁴	Estudo observacional, prospectivo, fase 2	Avaliar a eficácia da administração concomitante de imatinibe e quimioterapia intensiva durante a indução e consolidação da remissão e a viabilidade e eficácia do imatinibe pós-TMO autólogo ou alogênico. O imatinibe foi administrado em 13 dos 21 pacientes transplantados	Pacientes até 65 anos de idade com LLA Ph + recentemente diagnosticada	Interrupção do imatinibe 15 dias antes do TMO. Após TMO, imatinibe (400 mg/dia) a partir do momento da RHC durante pelo menos 1 ano se a remissão molecular persistisse. Se a toxicidade ou intolerância relacionada com o imatinibe ocorresse, a dose poderia ser reduzida para 300 ou 200mg antes de considerar sua descontinuação definitiva	NA	Alto risco: série de casos não comparativa com o objetivo de avaliar eficácia

TMO: transplante de medula óssea; NA: não se aplica; LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo; LMC: leucemia mielóide crônica; iTKs: Inibidores da Tirosina-quinase; HCVAD: quimioterapia hiperfracionada com ciclofosfamida + vincristina+ doxorubicina + dexametasona; DRM: Doença Residual Mínima; PCR: proteína C reativa; RHM: resposta hematológica completa.

Tabela P - Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento pós-TMO	Tempo entre o diagnóstico e TMO	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento após TMO
Burke et al. 2008 ⁹⁶	15 pacientes, sendo que 9 receberam imatinibe apenas pré-TMO, 2 receberam pré e pós-TMO, 2 somente pós-TMO, e 2 no pré-TMO e na recorrência	17 pacientes, sendo que 11 nunca receberam e 6 receberam apenas na recorrência	21,9 (2,8-55,2)	Foi apresentado para o total de pacientes no estudo	18/32 (56,3)	Foi apresentado para o total de pacientes no estudo	NR	Grupo imatinibe: 164 dias (NR). Grupo controle: 154 dias (NR)	NR	NA	0,93 anos (0,04–4,86)
Carpenter et al. 2007 ⁹⁷	27 pacientes (LLA Ph+ e LMC), sendo 2 óbitos, 1 recorrência maligna antes da administração do imatinibe e 2 tiveram	NA	37 (4-49)	NA	7/15 (47)	NA	Administração do imatinibe pós-TMO: 27 dias (21-39). Tempo de tratamento: 334 dias (44-426)	NR	NR	NA	1,4 anos (0,74-2,7)

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento pós-TMO	Tempo entre o diagnóstico e TMO	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento após TMO
	<p>contraindicação para imatinibe. Quinze pacientes com LLA Ph+ foram avaliados.</p>										
Chen et al. 2012 ⁷⁵	62 pacientes receberam o imatinibe	20 pacientes que não receberam imatinibe	29(6-50)	27,5(3-51)	43/62 (69)	12/20 (60)	90 dias (13-540)	NR	NR	NA	Grupo imatinibe: 31 meses (2,5-76). Controle: 24,5 meses (4-72)
Kebriaei et al. 2012 ⁹⁸	113 pacientes, sendo 102 adultos e 11 crianças	NA	37,5 (3-63)	NA	58/113 (51)	NA	10,6 meses (0,6-64)	6,2 meses (1,6-130,9)	19/113 (16,8)	Recorrência da doença (7), conclusão da terapia planejada em 1 ano (11), toxicidade (2)	5 anos (1,1-20,4) nos 75 sobreviventes

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento pós-TMO	Tempo entre o diagnóstico e TMO	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento após TMO
Pfeifer et al. 2013 ⁵⁸	26 pacientes	29	39 (18–56)	43 (19–68)	17/26 (65)	14/29 (48)	Grupo A: 201 dias (4-927). Grupo B: 127 dias (18-964)	Grupo A: 4,5 meses. Grupo B: 4,8 meses	Grupo A: 16/26 (67). Grupo B: 10/29 (71)	EA grave (13), não aderência (2), óbito em RC1 (1), recorrência (4) persistência de DMR (2)	Grupo A: 30,3 meses (5,3-64,2). Grupo B: 32,4 (9,5-69,3)
Ribera et al. 2010 ⁵⁴	30 pacientes tratados desde o início e 21 submetidos a TMO após RC1 (16 TMO alogênico e 5 TMO autólogo)	NA	44 (8-62)	NA	16/30 (53)	NA	TMO autólogo: 2 de 4 pacientes em tratamento por até 60 meses. TMO alogênico: 9 pacientes em tratamento por 9 meses (1-27)	Tempo entre a RC e TMO: 187 dias (129-297)	Pré-TMO: 9/21 (43). Pós-TMO: 2/10 (20)	Pré-TMO: recorrência (3), doença do enxerto contra o hospedeiro (2), toxicidade (2), óbito não associado à recorrência (1), decisão do paciente (1). Pós-TMO: toxicidade (2)	4,1 anos (3,9-4,8)

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; TMO: transplante de medula óssea; NR: não reportado; NA: não se aplica; LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo; LMC: leucemia mielóide crônica; EA: evento adverso; RC1: primeira remissão completa; DRM: Doença Residual Mínima. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).

Tabela Q - Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Burke et al. 2008 ⁹⁶	Imatinibe	Mortalidade relacionada ao TMO (todo o grupo): 3/15 (20) SG em 2 anos: 100% SLP em 2 anos: 100%	Recorrência (todo o grupo): 2/15 (13) Recorrência no grupo imatinibe pós-TMO em 2 anos (n=2): 0	NR	NR
	Controle	Mortalidade relacionada ao TMO (grupo sem imatinibe): 5/17 (29) SG em 2 anos (imatinibe apenas no pré-TMO): 52% SLP em 2 anos (imatinibe apenas no pré-TMO): 62%	Recorrência (todo o grupo): 6/17 (35) Recorrência no grupo imatinibe somente pré-TMO em 2 anos (n=13): 2/13 (15,4)	NR	NR
	P	Mortalidade: p=0,57 SG: p=0,28 SLP=0,34	Recorrência: p=0,20 Recorrência no grupo pré-TMO: p=0,55	NA	NA
Carpenter et al. 2007 ⁹⁷	NA	Mortalidade: 3/15 (20)	Recorrência: 2/15 (13) RH: 13/15 (87) RC: 13/13 (100) RM (FISH): 13/13 (100) RM (q-PCR): 12/13 (92)	NR	NR
Chen et al. 2012 ⁷⁵	Imatinibe	Mortalidade não relacionada à recorrência: 4/62 (6) Probabilidade de recorrência em 5 anos: 10,2% ±3,9% Sobreviventes: 52/62 (84) Probabilidade de SLP em 5 anos: 81,5% ± 5,0% Probabilidade de SG em 5 anos: 86,7% ± 4,4%	RH: 4/62 (6) RLE: 1/62 (2)	Tempo até recorrência: 9,5 meses (2,5-17,5)	NR

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
	Controle	Mortalidade não relacionada à recorrência: 7/20 (35) Probabilidade de recorrência em 5 anos: 33,1% ±10,8% Sobreviventes: 8/20 (40) Probabilidade de SLP em 5 anos: 33,5% ± 10,6% Probabilidade de SG em 5 anos: 34,3% ± 10,5%	RH: 7/20 (35) RLE: 1/10 (10)	Tempo até recorrência: 12 meses (3-22)	NR
	P	Mortalidade: p=0,0006 Recorrência: p= 0,016 Sobrevida: NR SLP em 5 anos: p< 0,001 SG em 5 anos: p<0,001	NR	NR	NA
Kebriaei et al. 2012⁹⁸	NA	SLP em 2 e 5 anos: 36% e 31% SLP em 5 anos no estrato TMO na RC1: 42% SLP em 5 anos no estrato TMO na RC2: 9% SLP em 5 anos no estrato TMO com doença ativa no momento do transplante: 16% SG em 2 e 5 anos: 44% e 33%. SG em 5 anos no estrato TMO na RC1: 43% SG em 5 anos no estrato TMO na RC2: 9% SG em 5 anos no estrato TMO com doença ativa no momento do transplante: 16% Análise multivariada para mortalidade e iTK pré-TMO: HR 1,1 (IC 95% 0,4-2,8); p=0,9 Incidência cumulativa de mortalidade não	RC: 103/105 (98) Recorrência: 33 pacientes em mediana de 5 meses (1-39) pós-TMO	NR	NR

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
		relacionada à recorrência em 100 dias, 2 e 5 anos: 17%, 35% e 39%			
Pfeifer et al. 2013⁵⁸	Imatinibe profilático	Remissão em 5 anos: 91,6% SLP: 83,9% SLE até recorrência: 72,1% SG: 80,1%	Probabilidade de não atingir DRM (PCR -) em 46 meses pós-TMO: 45,6% Frequência de DRM pós-TMO: 10/26 (40) Manutenção da RC: 81%	NR	Duração da RM: 26,5 meses
	Imatinibe pós-DRM	Remissão em 5 anos: 75,5% SLP: 60,4% SLE até recorrência: 53,3% SG: 74,5%	Probabilidade de não atingir DRM (PCR -) em 46 meses pós-TMO: 27,4% Frequência de DRM pós-TMO: 20/29 (69) Manutenção da RC: 78%	NR	Duração da RM: 6,8 meses
	P	Remissão: p=0,65 SLP: p=0,89 SLE: p=0,89 SG: p=0,84	Probabilidade de não atingir DRM: p=0,074 Frequência de DRM: p=0,046	NA	p=0,06
Ribera et al. 2010⁵⁴	NA	SLP: 1,5 anos SG: 1,7 anos	RC: 27/30 (90)	NR	NR

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
------------	-------	-----------------------------	------------------	--------------------	---------------------

Probabilidade de SLP: 30% (IC 95% 16-45)

Probabilidade de SG: 30% (IC 95% 15-45)

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; TMO: transplante de medula óssea; NR: não reportado; NA: Não se aplica; SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão; RH: Remissão hematológica; RC: Remissão citogenética; RM: remissão molecular; q-PCR: reação em cadeia da polimerase quantitativa; RLE: recorrência de leucemia extramedular; RC1: primeira remissão completa; RC2: segunda remissão completa; iTKs: Inibidores da Tirosina-quinase; HR: hazard ratio; SLE: sobrevida livre de eventos; RM: remissão molecular. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou mediana (Intervalo de confiança de 95%) ou n/N (%).

Tabela R - Eventos adversos.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Autor, ano					
	Burke et al. 2008	Carpenter et al. 2007	Chen et al. 2012	Kebriaei et al. 2012	Pfeifer et al. 2013	Ribera et al. 2010
Alterações renais e hepáticas	NR	NR	NR	NR	1/38 (2,6)	NR
Constipação	NR	NR	NR	NR	NR	1/30 (3,3) *
Desequilíbrio hidroeletrólítico	NR	NR	NR	NR	NR	1/30 (3,3) *
Edema	NR	NR	3/62 (4,8)	NR	NR	1/30 (3,3) *
Elevação de bilirrubina	NR	NR	NR	NR	NR	1/30 (3,3) *
Elevação de creatinina	NR	NR	NR	NR	NR	1/30 (3,3) *
Elevação de transaminases	NR	NR	NR	NR	NR	1/30 (3,3) *
Estomatite	NR	NR	NR	NR	NR	1/30 (3,3) *
Evento hematológico	NR	NR	4/62 (6,4)	NR	NR	NR
Fadiga	NR	NR	NR	NR	NR	1/30 (3,3) *
Falência do enxerto	NR	NR	NR	NR	1/38 (2,6)	NR
Fibrose pulmonar	NR	NR	NR	NR	1/38 (2,6)	NR
Hemorragia de retina	NR	NR	NR	NR	1/38 (2,6)	NR
Ileus	NR	NR	NR	NR	NR	1/30 (3,3) *
Infecção	NR	NR	NR	NR	NR	11/30 (37) *
Intolerância gastrointestinal	NR	NR	NR	NR	6/38 (15,8)	NR
Náusea/vômitos	NR	NR	4/62 (6,4)	NR	NR	1/30 (3,3) *
Neutropenia	NR	NR	4/62 (6,4)	NR	1/38 (2,6)	25/30 (83,3) *
Toxicidade cardíaca	10/32 (31,2)	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia	NR	NR	2/62 (3,2)	NR	NR	15/30 (50) *

NR: não reportado. Dados foram apresentados em n/N (%).

* No período de indução.

Questão de Pesquisa 6: Quais são os resultados de eficácia e segurança das diferentes intensidades (ex.: reduced intensity) de quimioterapia?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive OR Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphocytic Leukemia)))) AND (((("Induction Chemotherapy"[Mesh] OR Induction Chemotherapy)) OR ("Consolidation Chemotherapy"[Mesh] OR Consolidation Chemotherapy)) OR ("Maintenance Chemotherapy"[Mesh] OR Maintenance Chemotherapy))) OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) AND (((("administration and dosage" [Subheading] OR Therapeutic scheme OR reduced intensity OR reduced-intensity chemotherapy OR low-intensity chemotherapy)))) AND (((("aged"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "adult"[MeSH Terms] OR of age OR middle age)))) Filters: Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews

Total: 165 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

'acute lymphoblastic leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim OR acute AND lymphoblastic AND leukemia AND philadelphia AND positive AND [embase]/lim

AND

'chemotherapy'/exp OR 'chemotherapy' AND [embase]/lim

And

('dose calculation'/exp AND [embase]/lim) OR ('reduced intensity' AND ('chemotherapy'/exp OR chemotherapy) AND [embase]/lim) OR ('low intensity' AND ('chemotherapy'/exp OR chemotherapy) AND [embase]/lim)

AND

([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [embase]/lim

Total: 152 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 317 referências (165 no MEDLINE e 152 no Embase). Destas, duas foram excluídas por estarem duplicadas. Trezentas e quinze referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 18 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Quatorze publicações foram excluídas nesta etapa por não apresentarem dados para o extrato de pacientes com LLA Ph+, sendo sete resumos de congresso referentes ao mesmo estudo. Adicionalmente foi identificado um estudo apresentado em congresso por meio de busca manual. Ao final, quatro estudos (cinco publicações) foram incluídos.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela S. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela T. As Tabelas U e V apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.

Tabela S - Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Chalandon et al. 2015 ²⁴	ECR multicêntrico	Avaliar o efeito de quimioterapia de baixa intensidade + imatinibe vs. quimioterapia convencional (HCVAD) + imatinibe	Pacientes adultos com diagnóstico recente de LLA Ph+ e/ou BCR-ABL1+. Dos 270 pacientes incluídos, 247 eram LLA Ph+	Pré-fase com PDN 60mg/m ² /dia VO e MTX 15mg IT. Ciclo 1: Imatinibe 400mg 2x/dia VO nos dias 1 a 28 + VCR 2mg/dia EV nos dias 1, 8, 15 e 22 + DXM 40mg/dia VO nos dias 1-2, 8-9, 15-16, 22-23. Ciclo 2: Imatinibe 400mg 2x/dia VO nos dias 1 a 14 + MTX 1000mg/m ² /dia EV contínuo no dia 1 + Citarabina 3000 mg/m ² /12h EV nos dias 2-3.	Pré-fase idêntica ao grupo experimental. Ciclo 1: Ciclo 1: Imatinibe 400mg 2x/dia VO nos dias 1 a 14 + HCVAD padrão. Ciclo 2: idêntico ao grupo experimental. Interfase pré-transplante; ciclos subsequentes para pacientes que não receberam transplante e manutenção foram iguais entre os grupos	Alto risco: Não descrito como foi realizada a randomização e sigilo da alocação
Rousselot et al. 2016 ⁴²	Série de casos (estudo fase 2), multicêntrico	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia no tratamento inicial de pacientes idosos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+, virgens de tratamento quimioterápico. Permitido uso prévio de esteróides ou dose única de VCR	Pré-fase com DXM 10mg/dia nos dias -7 a -3. Indução: 4 semanas com dasatinibe 140mg 1x/dia + VCR semanal 2mg/EV + DXM 40mg por 2 dias. Consolidação: dasatinibe 100mg/dia, MTX 1000mg/m ² EV no dia 1 e asparaginase 10000 IU/m ² IM no dia 2 nos ciclos 1, 3, 5, e citarabina 1000mg/m ² EV a 12/12h nos dias 1, 3, 5 nos ciclos 2, 4, 6, em ciclos de 4 semanas. Manutenção: dasatinibe 100 mg/dia seguido de 6-mercaptopurina (60 mg/m ² /dia) e MTX (25mg/m ² /semana) VO 1x/mês, e DXM/VCR a cada 2-3 meses até 24	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
				meses. Pós-manutenção: monoterapia com dasatinibe		
Rea et al. 2006 ⁹⁹	Estudo piloto experimental controlado	Avaliar o efeito de esquema de imatinibe em alta intensidade + quimioterapia de baixa intensidade	Pacientes adultos com LLA Ph+ (n=18) e LMC em crise blastica (n=13). Dados de eficácia apresentados apenas para o estrato LLA Ph+; dados de segurança apresentados para todos os pacientes agregados	Ciclo único curso de indução com Imatinibe 800mg/dia (400mg 2x) até recuperação hematológica por no máximo 56 dias + VCR 2mg EV nos dias 1, 8, 15 e 22 + DXM 40mg VO ou EV nos dias 1-2, 8-9, 15-16 e 22-23. Profilaxia do SNC com quatro injeções IT de MTX 15mg + citosina arabinósido 40mg + DXM 40mg nos dias 1, 8, 15 e 22.	NA	Alto risco: estudo piloto com pequeno tamanho amostral, não controlado

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Gavrilina et al. 2016 ⁶¹	Estudo observacional controlado retrospectivo (registro em base de dados)	Avaliar a efetividade do protocolo RALL-2009 com ITK (convencional) e RALL-Ph+-2012 (intensidade reduzida) em pacientes com LLA Ph+	Pacientes com LLA Ph+ (n=25)	RALL-Ph+2012, utilizado entre 2012-2016 (n=15 pacientes), consistiu de Imatinibe 600mg+PDN, VCR, L-asp, seguido de 6-MP e MTX. Ambos os protocolos sugerem mudança para dasatinibe (100-140mg) se RMC não for obtida em 70 dias de tratamento	Protocolo RALL-2009, utilizado entre 2010-2012 (n=10 pacientes) inclui 8 drogas citostáticas, sem intervalo entre as fases de tratamento. Ambos os protocolos sugerem mudança para dasatinibe (100-140mg) se RMC não for obtida em 70 dias de tratamento	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de pequena série de casos retrospectiva com controle não concorrente

ECR: Ensaio clínico randomizado; HCVAD: quimioterapia hiperfracionada com ciclofosfamida + vincristina+ doxorubicina + dexametasona; LLA Ph+: Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo; PDN: Prednisona; VO: Via oral; MTX: metotrexato; IT: intratecal; VCR: Vincristina; EV: Endovenoso; DXM: doxorubicina; HCVAD: quimioterapia hiperfracionada com ciclofosfamida + vincristina+ doxorubicina + dexametasona; IM: Intramuscular; NA: Não se aplica; SNC: Sistema nervoso central; ITK: Inibidores de tirosina quinase; L-asp: L-Asparaginase; 6-MP: 6-Mercaptopurine; RMC: resposta molecular completa.

Tabela T - Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção	Idade, controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Chalandon et al. 2015 ²⁴	135	133	48,6 (18-59)	45 (21-59)	63 (46,6%)	82 (61,6%)	Durante ciclo 1: Uso de imatinibe: mediana de 28 dias (1-35) no grupo experimental e 14 dias (7-28) no grupo controle.	NR	NR	Mediana 4,8 anos
Rousselot et al. 2016 ⁴²	71	NA	69 (59-83)	NA	42	NA	7,8 meses (0,6-72,4)	59/71 (83)	Recaída ou óbito (38), evento adverso (14), transplante (7)	32 meses (2-88)
Rea et al. 2006 ⁹⁹	31 (sendo 18 com LLA Ph+)	NA	50 (10-65)	NA	14/18 (77,7)	NA	NR	3/31 (descontinuação temporária)	Pancitopenia grave (1), retenção de fluido (1), náusea (1)	256 dias (28-1049)
Gavrilina et al. 2016 ⁶¹	15	10	40 (17-61)	35 (19-68)	7/15 (46,7)	5/10 (50)	NR	NR	NR	3 anos

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NR: não reportado; NA: não se aplica. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).

Tabela U - Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Chalandon et al. 2015 ²⁴	Intervenção	SLP em 5 anos: 42,2% (IC95% 33,5-50,6) SG em 5 anos: 48,3% (IC95% 39,2-56,8) Mortalidade: 66/135 (48,9)	RMM na segunda remissão: 66,1% RHC: 98,5% Recorrência: 43/135 Incidência cumulativa de recorrência em 5 anos: 32,8% (IC95% 25,4-41,5)	NR	NR
	Controle	SLP em 5 anos: 32,1% (IC95% 24,0-40,4) SG em 5 anos: 43% (IC95% 33,9-51,7) Mortalidade: 62/133 (46,6)	RMM na segunda remissão: 64,5% RHC: 91% Recorrência: 49/133 Incidência cumulativa de recorrência: em 5 anos: 41,3% (IC95% 33-50,8)	NR	NR
	P ou HR	SLP: HR 1,27 (IC95% 0,93-1,72), p=0,13 SG: HR 1,17 (IC95% 0,84-1,62), p=0,37	RMM: p=0,88 RHC: p=0,006 Incidência cumulativa: p=0,34	NA	NA
Rousselot et al. 2016 ⁴²	NA	Mortalidade: 49/71 (69) SG: 25,8 meses SG: 45% (43%-67%) Sobrevida livre de evento (óbito, recidiva hematológica): 18,9 meses SLP: 19,1 meses	RC: 67/71 (96) DRM: 33/55 (60) RMM: 36/55 (65)	NR	Até recidiva: 36/71 (51) Incidência cumulativa de recaída em 5 anos: 54% (IC95% 42-66)
Rea et al. 2006 ⁹⁹	NA	Mortalidade: 8/18 (44,4) SG: 404 dias* SLP (para os que tingiram RHM): 228 dias*	RHC: 17/18 (94,4) RCC ou parcial: 10/11 (90,9) RMC: 1/15 (6,7)	Tempo até RHC: 33,5 dias (mín-máx): 20-68)	NR

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Gavrilina et al. 2016⁶¹	Intervenção	Mortalidade em 2 meses: 0/15 SG em 3 anos: 27,7% SLP em 3 anos: 22,1%	RMC em 70 dias: 6/15 (40) RHC em 70 dias: 15/15 (100) Probabilidade de recorrência em 3 anos: 57%	NR	NR
	Controle	Mortalidade em 2 meses: 2/10 SG em 3 anos: 45% SLP em 3 anos: 45%	RMC em 70 dias: 4/10 (40) RHC em 70 dias: 8/10 (80) Probabilidade de recorrência em 3 anos: 35,7%	NR	NR
	P	SG em 3 anos: p=0,27 SLP: p=0,94	Probabilidade de recorrência em 3 anos: p=0,29	NA	NA

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; RMM: Resposta molecular maior; RHC: Resposta hematológica completa; NR: não reportado; HR: Hazard ratio; NA: não se aplica; RC: remissão completa; DRM: Doença residual mínima; RHM: Resposta hematológica maior; RCC: Resposta citogenética completa; RMC: Remissão molecular completa. *Dados agregados para LLA Ph+ e LMC.

Tabela V - Eventos adversos.

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano				
	Chalandon et al.	Chalandon et al.	Rousselot et al.	Rea et al.	Gavrilina et al.
	2015 Grupo baixa intensidade	2015 Grupo alta intensidade	al. 2016	2006	et al. 2016
Arritmia cardíaca	NR	NR	4/71 (5,6)	NR	NR
Bacteremia/septicemia	NR	NR	13/71 (18,3)	NR	NR
Derrame pericárdico	NR	NR	1/71 (1,4)	NR	NR
Derrame Pleural	NR	NR	7/71 (98)	NR	NR
Elevação de TGO/TGP	NR	NR	5/71 (7)	NR	NR
Embolia pulmonar	NR	NR	3/71 (4,2)	NR	NR
Hematoma subdural	NR	NR	1/71 (1,4)	1/31	NR
Infecção	Ciclo 1: 50/135 (37) Ciclo 2: 60/135 (44)	Ciclo 1: 77/133 (58) Ciclo 2: 42/133 (32)	NR	10/31 (32)	NR
Insuficiência cardíaca	NR	NR	NR	2/72 (2,8)	NR
Insuficiência renal aguda	NR	NR	NR	1/71 (1,4)	NR
Náusea	NR	NR	11 (fase manutenção); 4 (fase consolidação)	3/31	NR
Pneumonia não bacteriana	NR	NR	2/72 (2,8)	NR	NR
Sangramento gastrointestinal	NR	NR	3/71 (4,2)	NR	NR
Síndrome de lise tumoral	NR	NR	1/71 (1,4)	NR	NR
Outros eventos Classe 3-4	Ciclo 1: 56/135 (41) Ciclo 2: 41/135 (30)	Ciclo 1: 61/133 (46) Ciclo 2: 22/133 (17)	NR	NR	NR
Neuropatia	NR	NR	NR	14/31 (45)	NR
Retenção de líquido	NR	NR	NR	4/31 (12,9)	NR
Fibrose pulmonar reversível	NR	NR	NR	1/31 (3,2)	NR
Mucosite bucal	NR	NR	NR	4/31 (12,9)	NR
Hepatopatia	NR	NR	NR	1/31 (3,2)	NR
Pancitopenia	NR	NR	NR	1/31 (3,2)	NR

NR: não reportado. Dados foram apresentados em n/N (%).

Referências

1. Silva BN, Felipe MFB, Martins ML, Dias RG, Nascimento TS, Alves KRL. Leucemia Linfoblástica aguda Philadelphia positivo de linhagem B: relato de caso. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2020, 42(S2): 161;
2. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acutelymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 2019, 60(11):2606-2621.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390;
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May;127(20):2391–2405.
5. Tekgündüz E, Göker H, Kaynar L, Sari I, Pala Ç, Doğu MH, et al. Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Daily Practice: A Multicenter Experience. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2016, 16(5):269-74;
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
7. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2020, 40: 330-342;
8. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2013, 369(19):1783-96;
9. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Emerging therapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2010, 15(1):1-11;
10. Wang W, Cortes JE, Lin P, Beaty MW, Ai D, Amin HM, et al. Clinical and prognostic significance of 3q26.2 and other chromosome 3 abnormalities in CML in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2015, 126(14):1699-706;
11. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer (INCA). Leucemia Linfóide Aguda em Adulto. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(3):309–12.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. 130 p.
13. Schrappe M. Management of childhood acute lymphoblastic leukemia: The current BFM strategy. *Ann Hematol*. 2015, 94:S47-S49;
14. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan adult leukemia study group. *J Clin Oncol*. 2006, 24(3):460-6;
15. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017; 130(19):2064-2072;
16. Li C, Mi JQ, Wang J. Advances in Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*. 2020; 12): 1294-1301;
17. Ministério da Saúde (Brasil). CONITEC- Relatório de Recomendação nº 475/2019 - Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo

(LLA Ph+). 2019.

18. DeFilipp Z, Langston AA, Chen Z, Zhang C, Arellano ML, El Rassi F, et al. Does Post- Transplant Maintenance Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors Improve Outcomes of Patients With High-Risk Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia? *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2016, 16(8):466-471.e1;
19. Gruber F, Mustjoki S, Porkka K. Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2009; 145(5):581-97.
20. Wieduwilt MJ. How should we treat older adults with Ph+ adult ALL and what novel approaches are being investigated? *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2017, 30(3):201-211.
21. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment options. *Curr Oncol Rep*. 2012; 14(5):387-394
22. Thomas X, Dombret H. Treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2008; 49(7):1246-54.
23. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph- positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015, 125(24):3711-9;
24. Cook J, Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2020; 15(4):276-293;
25. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: State-of-the-art treatment and future directions. *Journal of Hematology and Oncology*. 2020, 13(1):70;
26. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman A V., Durrant IJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood*. 2009, 113(19):4489-96;
27. Moorman A V., Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007, 109(8):3189-97;
28. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984, 36(1):93-9;
29. Lee S, Kim DW, Cho B, Kim YJ, Kim YL, Hwang JY, et al. Risk factors for adults with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in remission treated with allogeneic bone marrow transplantation: The potential of real-time quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction. *Br J Haematol*. 2003, 120(1):145-53;
30. Paul S, Rausch CR, Welch MA, Kantarjian HM, Jabbour EJ. SOHO State of the Art Update and Next Questions: Advances in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019.
31. Ravandi F. Current management of Philadelphia chromosome positive ALL and the role of stem cell transplantation. *Hematology*. 2017; 19(8):471-479
32. Park JH. Managing older adults with Ph-negative ALL: What is new? Recent advances in treating older adults with ALL. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2021, 34(1):101258.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 312, de 27 de março de 2013. Aprova o Protocolo de tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto com mesilato de imatinibe. 2013.

34. Schaffel R, Simões BP. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2008, 30(Supl. 1):52-58;
35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.831 de julho de 2020;
36. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 11, de 02 de julho de 2021. Aprova as Diretrizes diagnósticas e terapêuticas - Tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de crianças e adolescentes com mesilato de imatinibe. 2021;
37. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28 (suppl 4): iv41–iv51;
38. Zanichelli MA, Colturato VAR, Simões BP, Sobrinho J, Ikoma MRV. Indicações de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas,(TCTH) em LLA de adultos. Consensos da Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO), 2015. Disponível em: <https://sbtmo.org.br/consensos-sbtmo/>. Acesso em 04/10/2021;
39. Ministerio de Salud (Chile). Subsecretaría de Salud. Protocolo Clínico Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia positivo en mayores de 15 años. 2020;
40. Ohno R. Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Current Oncology Reports. 2008, 10(5):379-87;
41. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, Passerini CG, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood. 2016, 128(6):774-82;
42. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, Cayuela JM, Hayette S, Vekemans MC, et al. Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19(1):150-5.
43. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Kumar A. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia In First Complete Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. Blood. 2010;116(21):3511–3511.
44. Wells J, Jain N, Konopleva M. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: Progress in a new cancer subtype. Clin Adv Hematol Oncol. 2017; 15(7):554-561;
45. Webster JA, Luznik L, Tsai HL, Imus PH, DeZern AE, Pratz KW, et al. Allogeneic transplantation for Ph1 acute lymphoblastic leukemia with posttransplantation cyclophosphamide. Blood Adv. 2020;4(20):5078–88.
46. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria GM/MS nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.
47. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). REDOME. Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/profissional-de-saude/registro-nacional-de-receptores-de-medula-ossea-rereme/>. Acesso em 05/10/2021.
48. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JWG, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: A prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. Blood. 2002, 99(5):1536-43 ;
49. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood. 2002; 100(7):2357-2366;
50. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2000; 18(3):547-61;

51. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005; 106(12):3760-7;
52. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988; 71(1):123-31;
53. Ribera JM, Oriol A, González M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010; 95(1):87-95;
54. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, Bornhäuser M, Bug G, Scheuring UJ, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL). *Blood*. 2005; 106(2):458-63;
55. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA study group. *Haematologica*. 2010; 95(4):589-96;
56. Ministério da Saúde (Brasil). Relatório de Recomendação nº 584/2020 - Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica agudacromossomo Philadelphia positivo resistentes / Intolerantes ao mesilato de imatinibe. 2020;
57. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013; 27(6):1254-62;
58. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012; 120(9):1868-76;
59. Glivec [package insert]. São Paulo, BR: Novartis Biociências S/A; 2021. Disponível em <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2258.pdf>. Acesso em 26/09/2021
60. Gravalina OA, Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Sokolov AN, Kuzmina LA, Baskaeva G; Zarubina K, Savchenko VG. De-intensification of the chemotherapy did not affect the outcome of Ph-positive acute lymphocytic leukemia patients in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2016; 128 (22): 2805;
61. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, Socié G, Rambaldi A, Volin L, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015; 100(3):392-9;
62. Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, Parker PM, Stein AS, Margolin K, et al. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia*. 1999; 13(12):2053-8;
63. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2018; (10):1413-1420;
64. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Seol M, Lee YS, et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2005; 19(9):1509-16;
65. Cortes JE, Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. 5-Year Updates from the Pivotal Phase 2 Ponatinib PACE Trial: Efficacy, Safety and Landmark Analysis in Heavily Pretreated Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017, 17(Supp 2): S307-S308;

66. Hamerschlak N, Seber, Luis Fernando da S Bouzas A, Silla L, Ruiz MA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea 2012. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, 2012; 320p.
67. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, 2014;
68. Chew S, Short NJ, Kantarjian HM, Jabbour E. Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. In: In: Faderl S.H., Kantarjian H.M., Estey E. (eds) Acute Leukemias. Hematologic Malignancies. Springer, Cham, 2021;
69. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi-Kashani F, Short NJ, Jabbour E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: Current treatments and future perspectives. Clin Adv Hematol Oncol. 2018; 16(3):216-223;
70. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Tópicos em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 2012. 194 p.
71. Maino E, Sancetta R, Viero P, Imbergamo S, Scattolin AM, Vespignani M, et al. Current and future management of Ph/BCR-ABL positive ALL. Expert Review of Anticancer Therapy. 2014, 14(6):723-40;
72. Yurkiewicz I, Craig J, Muffly L. Hematopoietic Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome Negative Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in the Modern Era of Immune Therapy. Current Hematologic Malignancy Reports. 2020; 15(3):187-193;
73. Chen H, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Zhao XY, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. J Hematol Oncol. 2012; 8;5:29;
74. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006; 108(6):1809-20.
75. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia, 34:966-984. 2020.
76. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017; 358;j40008;
77. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:14898;
78. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta- analyses. The Ottawa Hospital, 2012. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em 05/10/2021;
79. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Annals of Internal Medicine. 2011; 155(8):529-36;
80. Chilkulwar A, Fazal S, De Yao JT, Padhi P, Khan C, Lister J. Induction Therapy with Dasatinib and Prednisone for Patients with Philadelphia Positive ALL. Blood. 2015, 126(23):4907;
81. Lee HJ, Kantarjian HM, Thomas DA, Faderl S, Koller C, Ferrajoli A, et al. Long-Term Follow-up of Combined Hypercvad (hCVAD) Regimen with Dasatinib (Db) in the Front Line Therapy of Patients (pts) with Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Blood. 2011; 118(21):1512;
82. Yoon JH, Yhim HY, Kwak JY, Ahn JS, Yang DH, Lee JJ, et al. Minimal residual disease- based effect and long-term outcome of first-line dasatinib combined with chemotherapy for adult Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia. Ann Oncol. 2016; 27(6):1081-1088;

83. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 118(25):6521-8;
84. Ravandi F, O'Brien S, Garris R, Faderl SH, Thomas DA, Burger JA, et al. Final report of single-center study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013, 122(21):3914;
85. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph +) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010, 116(12):2070-7;
86. Ravandi F, O'Brien S, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015; 121(23):4158-64;
87. Ravandi F, Othus M, O'Brien S, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. Multi-center US intergroup study of intensive chemotherapy plus dasatinib followed by allogeneic stem cell transplant in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia younger than 60. *Blood*. 2015, 126(23):796-796;
88. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, Garcia-Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2016; 122(23):3650-3656;
89. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015, 121(15):2517-28;
90. Papayannidis C, De Benedittis C, Soverini S, Iacobucci I, Abbenante MC, Sartor C, et al. Ponatinib Is Well Tolerated and Active In Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (PH+ ALL) and Advanced Phase Of Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Harboring T315I Mutation: The Bologna Experience. *Blood*. 2013, 122(21):3911;
91. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: A study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2016, 51(1):43-50;
92. Gorin NC, Labopin M, Piemontese S, Arcese W, Santarone S, Huang H, et al. T-cell-replete haploidentical transplantation versus autologous stem cell transplantation in adult acute leukemia: A matched pair analysis. *Haematologica*. 2015;
93. Hallböök H, Hägglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Björkholm M, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: The Swedish Adult ALL Group experience. *Bone Marrow Transplant*. 2005, 100(4):558-564;
94. Burke MJ, Trotz B, Luo X, Baker KS, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: Impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2009, 43(2):107-13;
95. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, Sanders JE, Gooley TA, Martin PJ, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2007, 109(7):2791-3
96. Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, Chiatton A, Luthra R, Anderlini P, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012, 18(4):584-92;
97. Rea D, Legros L, Raffoux E, Thomas X, Turlure P, Maury S, et al. High-dose imatinib mesylate combined with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006, 20(3):400-3;

