

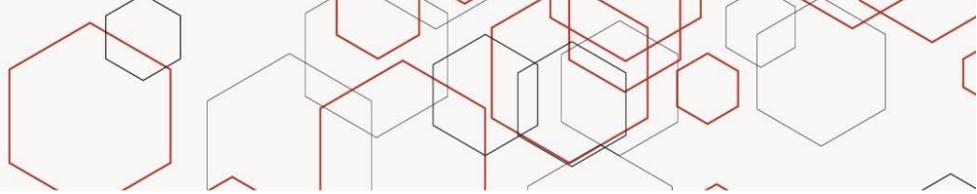
Relatório de **recomendação**

Maio de 2021

Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas

Nº 623

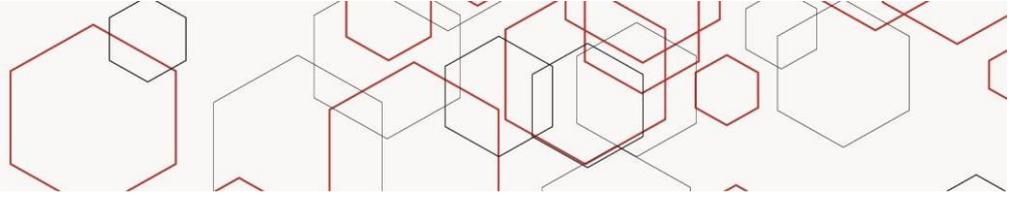
Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes



2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 -Brasília/DF

Tel.: (61) 33152848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei passou a definir que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais da saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença, condição ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença, condição ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A Lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria nº 2.009/GM/MS, de 13/09/2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização desse documento para contribuição de sociedade, por meio de Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 dias, podendo ser reduzido ou prorrogado, antes da deliberação final e publicação. A CP é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e da Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (Renases), esta última disponível de forma atualizada no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes trata da atualização da Portaria nº 115/SAS/MS, de 10 de fevereiro de 2012.

Assim, a proposta de elaboração das diretrizes foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 93ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente a aprovação do texto. O documento seguiu para consulta pública a fim de considerar a visão da sociedade e receber as suas valiosas contribuições, tanto de cunho técnico-científico quanto um de relatos de experiência.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 93ª reunião do Plenário, realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização destas diretrizes.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 03/2021, das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes foi realizada entre os dias 19/01/2021 e 10/02/2021. Foram recebidas 23 contribuições. Destas, 83% foram de pessoas físicas e 17%, de pessoas jurídicas. Das contribuições de pessoa física, 31% foram de familiares de pacientes, 31% de profissionais de saúde, 21% de interessados no tema e 16% de pacientes. A maioria das contribuições era de pessoas do sexo feminino (63%). No quesito raça/cor, as pessoas se identificaram como brancas (68%) ou pardas (32%). Quanto à idade, 42% tinham entre 40 e 59 anos, 32% entre 25 e 39 anos, 16% entre 18 a 24 anos, e 11% tinham 60 anos ou mais. O Sudeste do País foi a região mais representada, com 74% de contribuições, seguida pelas regiões Nordeste, Sul e Centro-Oeste (9% cada um). Não houve contribuições da Região Norte. Das contribuições de pessoa jurídica, duas eram de sociedades médicas e duas, de associações de pacientes. Quanto à avaliação das Diretrizes, 60,87% (14 de 23) opinaram que a proposta era muito boa, 34,78% (8 de 23) acharam boa e 4,34% (1 de 23), ruim. Todas as contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. Sugestões quanto à ortografia e escrita do texto foram feitas, mas não apresentadas. As referências sugeridas foram avaliadas e consideradas tanto para alterações gerais no texto, com intuito de torná-lo mais claro, quanto para alterações em trechos específicos.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/CP_CONITEC_03_2021_DDT_Tratamento.pdf.

| Contribuição | Resposta |
|---|---|
| Diagnóstico | |
| <p><i>“Recomenda-se que seja mandatória a investigação da presença do rearranjo BCR-ABL1 na construção da hipótese diagnóstica para todos os pacientes com LLA. A identificação precoce do cromossomo Ph e/ou o rearranjo BCR-ABL1 na LLA, preferencialmente ao diagnóstico, durante a pré-fase com corticoesteroides, permite otimizar o manejo destes pacientes. Diversos estudos pediátricos mostraram o benefício da adição de terapia precoce e contínua com Inibidores de Inibidores de Tirosina Quinase aos regimes tradicionais para pacientes com LLA Ph+.”</i></p> | <p>Os testes de reação em cadeia de polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativo e quantitativo (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+) já foram incorporados ao SUS em 2019¹ e estão contemplados na presente proposta.</p> |
| Abordagem terapêutica | |
| <p><i>“7. abordagem terapêutica: não está informado a dose recomendada de imatinibe.</i></p> <p><i>Também não achei que ficou claro, a recomendação do dasatinibe para 2a linha e em qual dose.”</i></p> | <p>A posologia recomendada para o imatinibe foi inserida no texto.</p> <p>O dasatinibe não tem indicação para crianças e adolescentes em bula registrada na ANVISA². Dessa forma, o uso de dasatinibe para crianças não pode ser protocolado por ser uso “off label” do medicamento.</p> |
| <p>Sobre a inclusão do Dasatinibe</p> <p><i>“Recomenda-se que a Conitec fique atenta a inclusão do Dasatinibe para o tratamento pediátrico da LLA Ph+, uma vez que A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América aprovou o Dasatinibe para uso em combinação com quimioterapia para tratar pacientes pediátricos com idade de 1 ano ou mais que tenham diagnóstico recente de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromossomo Philadelphia positivo (Ph +).</i></p> <p><i>A aprovação do FDA se baseou em dados de um estudo de fase 2 que avaliou o dasatinibe em uma dose diária de 60 mg/m² em combinação com o protocolo de quimioterapia AIEOP-BFM ALL 2000 em 78 pacientes de 1 a 17 anos de idade com LLA Ph + recém-diagnosticada. A taxa de sobrevida livre de eventos de 3 anos foi de 64,1%. A duração mediana do tratamento foi de 24 meses (variação de 2 a 27 meses). Os eventos adversos mais comuns foram mucosite (93%), neutropenia febril (86%), piroxia (85%), diarreia (84%), náusea (84%), vômitos (83%), problemas musculoesqueléticos, dor (83%), dor abdominal (78%), tosse (78%), dor de cabeça (77%), erupção cutânea (68%), fadiga (59%) e constipação (57%). Três pacientes (4%) tiveram eventos</i></p> | <p>Embora o FDA tenha aprovado o uso de dasatinibe em crianças e adolescentes com LLA Ph+, o mesmo não ocorreu no Brasil, uma vez que a bula registrada pela empresa juntamente à ANVISA prevê indicação somente para adultos¹. O dasatinibe foi apreciado pelo Plenário da Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, dia 07 de outubro de 2020, para população adulta com LLA Ph+ e teve parecer preliminar desfavorável à incorporação. Cabe ressaltar que o processo para avaliação de ampliação de indicação em bula é independente de PCDT e compete somente à Anvisa.</p> <p>De acordo com o Decreto nº 7.508/2011, a cada dois anos o Ministério da Saúde consolidará e publicará os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas³. Dessa forma, a cada atualização a base de evidências poderá ser apreciada para possível protocolização do uso do Dasatinibe.</p> |

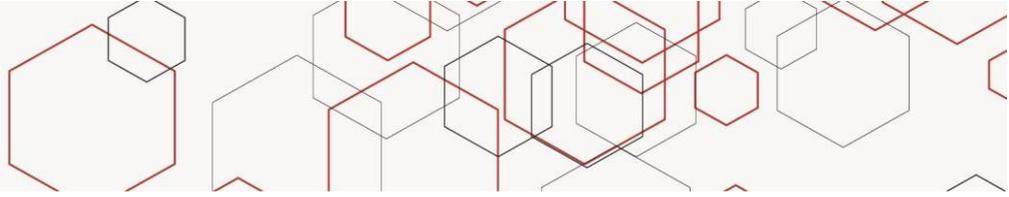
| | |
|--|---|
| <p><i>adversos fatais.”</i></p> | |
| <p>“Fornecimento do Blinatumomab pelo SUS”</p> | <p>O medicamento blinatumomabe (BLINCYTO) possui registro na ANVISA para tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda de linhagem B recidivante ou refratária com cromossomo Philadelphia negativo⁴. Recentemente, incluiu crianças e adolescentes em bula, entretanto, o medicamento é previsto para a doença com cromossomo Ph negativo⁵.</p> <p>É necessário ressaltar que não houve proposta de incorporação do blinatumomabe até o presente momento, e, portanto, este medicamento não foi avaliado pela Conitec para incorporação ao SUS.</p> |
| <p><i>“A terapia de leucemia linfóide aguda é inicialmente tratada com mesilato de imatinibe. Entretanto, pacientes podem desenvolver resistência e/ou intolerância, sendo necessária a troca para inibidor tirosina-quinase de 2ª ou 3ª linha, principalmente para atingir remissão antes do transplante alogênico de medula óssea. Após o transplante, a manutenção com inibidor tirosina quinase apropriado pode reduzir a chance de recidiva e aumentar a chance de sobrevida global e livre de doença.</i></p> <p><i>Envio para o email os artigos médicos que demonstram a importância de usar, se necessário, inibidores de 2ª ou 3ª linha e da manutenção após transplante alogênico.”</i></p> | <p>Os artigos enviados foram considerados e comentados abaixo. Entretanto, todos eles se referem a pacientes adultos com LLA Ph+, que não são a população contemplada pelas presentes Diretrizes. Desta forma, é necessário que haja evidência consistente para a população de interesse, para que a Conitec possa avaliá-la e, então, fazer uma recomendação.</p> <p>Comentário sobre os artigos enviados:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Saini N, Marin D, Ledesma C, Delgado R, Rondon G, Popat UR, et al. Impact of TKIs post-allogeneic hematopoietic cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive ALL. Vol. 136, Blood. United States; 2020. p. 1786–9. A idade média dos pacientes foi de 40 anos, variando de 3 a 70 anos. Dessa forma, não é possível isolar o efeito dos inibidores de tirosinaquinase na população pediátrica. Ademais, não houve comparação direta entre o dasatinibe e o imatinibe. 2. Warraich Z, Tenneti P, Thai T, Hubben A, Amin H, McBride A, et al. Relapse Prevention with Tyrosine Kinase Inhibitors after Allogeneic Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblast Leukemia: A Systematic Review. Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2020 Mar;26(3):e55–64. Trata-se de revisão sistemática para comparar desfechos de sobrevida de doentes tratados com ITQ de segunda geração em comparação com ITQ de primeira geração imatinibe após transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH-alo). A revisão traz evidência indireta para as presentes DDT, pois todos os 18 estudos incluídos na revisão são com pacientes adultos (idade acima de 18 anos). 3. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2019;20(1):4. doi:10.1007/s11864-019-0603-z Trata-se de revisão narrativa que comenta sobre ensaios clínicos. Todos os ensaios clínicos referidos foram realizados com pacientes adultos. 4. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Cancer. 2016;122(19):2941-2951. doi:10.1002/cncr.30130 Trata-se de uma revisão narrativa juntamente com posicionamento da Sociedade Europeia de Sangue e |

| | |
|---|---|
| | <p>Transplante de Medula Óssea. Os autores argumentam que, devido à falta de evidência de boa qualidade do uso de ITQ após o transplante, as recomendações foram feitas com base em consenso de especialistas.</p> <p>5. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, 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):392-399. doi:10.3324/haematol.2014.116954</p> <p>Trata-se de estudo retrospectivo avaliando 473 pacientes adultos com LLA Ph+, que se submeteram a TCTH-alo e em seguida fizeram uso de ITQ. Entretanto, é necessário destacar que essa evidência é indireta para as presentes DDT, pois a idade média dos pacientes era de 42 anos (variação de 18 a 70 anos).</p> <p>Finalmente, ressalta-se que a DDT recomenda somente o uso do mesilato de imatinibe. O dasatinibe foi apreciado pelo Plenário da Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, dia 07 de outubro de 2020, para população adulta com LLA Ph+ e teve parecer preliminar desfavorável à incorporação. Cabe ressaltar que o processo para avaliação de ampliação de indicação em bula é independente de PCDT e compete somente à Anvisa. Outros medicamentos da classe (ITQ) não foram priorizados durante o processo de elaboração deste documento.</p> |
| Regulação/ Controle/ Avaliação pelo gestor | |
| <i>"10. gestão e controle: a portaria em questão atual é a 1399/19, a qual substituiu a portaria 140."</i> | Alterações realizadas. |
| Outras contribuições | |
| <i>"Conforme orientação o texto completo de nossas sugestões, foi encaminhado para conitec@saude.gov.br nossas sugestões aplicadas nos seguintes parágrafos; (...)"</i> | Informa-se que o texto recebido era referente à Leucemia Mieloide Crônica, doença que não corresponde às presentes DDT. |
| <i>"O Comitê Científico do Instituto Oncoguia, ciente do relatório elaborado pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), referência científica nacional no que tange ao objeto desta Consulta Pública, ratifica integralmente as contribuições ali elencadas, considerando ser as melhores práticas e evidências para o tratamento analisado."</i> | Informa-se que o texto recebido era referente a Leucemia Mieloide Crônica, doença que não corresponde às presentes DDT. |

Legenda: ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ITQ: inibidor de tirosina-quinase; LLA: leucemia linfoblástica aguda; Ph: cromossomo philadelphia; SUS: Sistema Único de Saúde; TCTH-alo: transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico.

REFERÊNCIAS:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE. Relatório de Recomendação n 475 (Novembro de 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 .; 2019.
2. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. SPRYCEL.; 2020.
3. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. DECRETO No 7.508, DE 28 DE JUNHO DE 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras p. 2011.
4. ANVISA. PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO (BLINCYTO).; 2017.
5. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. BLINCYTO® - Blinatumomabe.; 2020.



DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 5ª reunião extraordinária do plenário realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Crianças e Adolescentes. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 618/2021.



DECISÃO

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

PORTARIA CONJUNTA Nº 11, DE 02 DE JULHO DE 2021

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas -
Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia
Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia
Positivo de Crianças e Adolescentes.

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 crianças e adolescentes com esta doença;

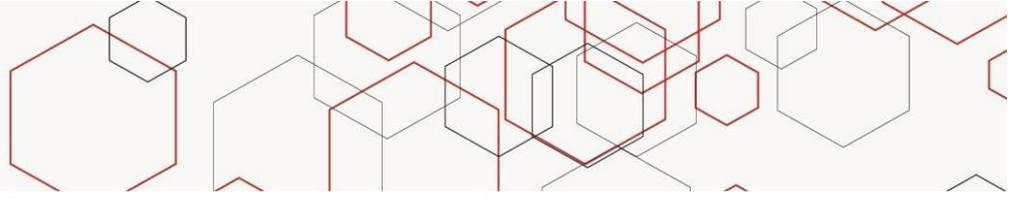
Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 618/2021 e o Relatório de Recomendação no 623 - Maio 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 de Crianças e Adolescentes.

Parágrafo único. As diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral de leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de crianças e adolescentes, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolosclinicos-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 de crianças e adolescentes.

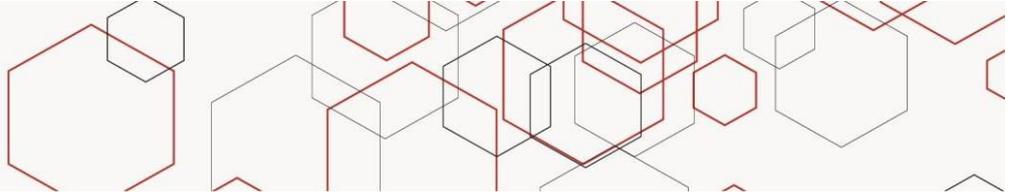
Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria,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

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 115/SAS/MS, de 10 de fevereiro de 2012, publicada no Diário Oficial da União nº 35, de 17 de fevereiro de 2012, Seção 1, páginas 61-62.

SERGIO YOSHIMASA OKANE
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde



ANEXO

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

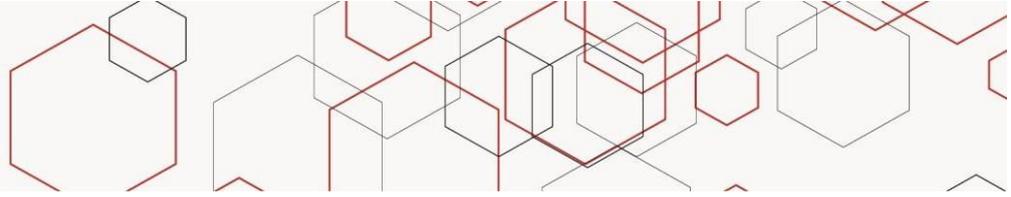
1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a neoplasia mais comum da infância, categorizada pela *International Classification of Childhood Cancer*, em sua terceira edição, como neoplasia de células precursoras linfoides (ICCC-3: I.a.1)¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), pode se apresentar como leucemia linfoblástica aguda (CID 10: C91.0) ou linfoma linfoblástico (CID 10: C83.5), primariamente em sítio nodal e extra-nodal, de acordo com o grau de acometimento da medula óssea².

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA),³ o número de casos novos de câncer de crianças e adolescentes esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 4.310 casos novos no sexo masculino e de 4.150 para o sexo feminino. Como as leucemias correspondem a 28% dos cânceres nessas faixas etárias, representam cerca de 2.368 dos 8.460 casos novos anuais, dos quais a grande maioria será de leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Dados do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) no município de São Paulo, de 1997 a 2013, mostram a taxa de incidência de LLA de 34,7 casos por milhão. No mesmo estudo, a taxa de mortalidade foi de 9,0 óbitos por milhão⁴. Em Recife, a taxa de incidência ajustada por idade para todas as leucemias foi de 41,1 casos por milhão, sendo 27,1 casos por milhão especificamente de LLA. O pico da taxa de incidência ocorreu entre um e quatro anos de idade. A taxa geral de sobrevivência relativa em cinco anos para doentes de LLA foi de 76,5%⁵. Após a análise de 16 registros de câncer brasileiros, a taxa média de incidência ajustada por idade foi de 53,3 casos por milhão⁶. No Nordeste brasileiro, os RCBP mostram menor taxa de incidência ajustada por idade em comparação com o Sudeste e o Sul⁶. Os estudos não descartam a possibilidade de menor incidência por causa de subnotificação, o que, por sua vez, pode ser resultado de subdiagnóstico⁶.

Nos EUA, a incidência anual de LLA nos Estados Unidos é de 1,7 casos por 100.000 indivíduos, sendo a



mediana de idade para o diagnóstico de 15 anos e o pico de incidência em crianças entre três e cinco anos (4 casos por 100.000 indivíduos)⁷.

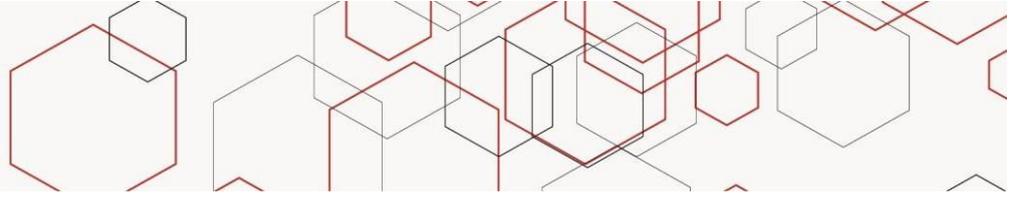
Historicamente relacionada a resultados inferiores, a LLA cromossomo Philadelphia positivo (LLA Ph+) se caracteriza pela alteração genética $t(9;22)(q34;11)$, que resulta no gene de fusão *BCR-ABL1* e a proteína BCR-ABL1, e representa 3% a 5% dos casos de LLA em crianças e adolescentes^{8,9}.

Sabe-se que há associação dessa doença com alterações genéticas adquiridas ainda intra-útero, síndromes de instabilidade genética, exposição a derivados petroquímicos (como pesticidas) e a radiação ionizante¹⁰. Acredita-se que a LLA resulte de uma resposta anormal às infecções comuns, como, por exemplo, pelo vírus *Influenza*. As crianças mais suscetíveis seriam aquelas minimamente expostas às infecções durante os primeiros anos de vida e que são portadoras de clones pré-leucêmicos adquiridos¹¹.

Os principais sintomas de LLA são febre, sangramento, dor óssea, linfonodomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia. O hemograma evidencia leucocitose na maioria dos casos, sendo anemia e plaquetopenia achados comuns¹². Apesar de os tratamentos atuais levarem à sobrevida em longo prazo acima de 90% nos pacientes de mais baixo risco, alguns subgrupos ainda têm mau prognóstico¹³. Antes da introdução dos inibidores da tirosinoquinase (ITQ), a sobrevida em longo prazo dos pacientes pediátricos com LLA Ph+ tratados com ou sem transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-alo) era abaixo de 45%¹⁴. Depois do sucesso no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), o imatinibe mostrou-se também eficaz no tratamento da leucemia LLA Ph+, tanto em adultos quanto em crianças.

A identificação de fatores de risco e 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 diagnósticos e terapêuticos da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de crianças e adolescentes, especificando o uso do mesiliato de imatinibe no seu tratamento. 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

Nota 1: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) e o linfoma linfoblástico (LLb) são entidades nosológicas equivalentes, diferenciando-se somente pelo local primário da doença e sua forma de apresentação^{15,16}.

Nota 2: A OMS incluiu em sua classificação a LLA/LLb-B BCR-ABL1-like (ou Ph-like) como entidade provisória. Esse novo subtipo vem ganhando importância por conferir mau prognóstico e, em alguns casos, responder à terapia com ITQ. A LLA Ph-like é de difícil distinção clínica e se caracteriza por translocações envolvendo diferentes tirosinoquinases (ABL1 e parceiros alternativos, ABL2, PDGFRB, NTRK3, TYK2, CSF1R e JAK2, por exemplo), CRLF2 ou o receptor de eritropoietina¹⁷. Este subtipo de LLA não está contemplada nestas Diretrizes.

3. DIAGNÓSTICO

Clinicamente, não é possível distinguir a LLA Ph+ dos outros tipos de LLA. Portanto, a conduta diagnóstica é a mesma para todos os casos suspeitos de LLA. A avaliação morfológica do sangue ou da medula óssea é recomendada, já que a identificação de linfoblastos no sangue periférico direciona a subsequente etapa diagnóstica inicial¹⁵.

Quando há impossibilidade de se aspirar medula óssea (caso de aspirado seco) para se proceder ao mielograma, ou quando não houver linfoblastos suficientes em amostra de sangue periférico, deve-se realizar biópsia de medula óssea e *imprint* do material biopsiado. E, mesmo em pacientes sem sintomas relacionados ao Sistema Nervoso Central (SNC), preconiza-se o exame citológico do líquido, com o objetivo de se descartar invasão leucêmica do SNC, o que pode mudar a conduta terapêutica². Os padrões morfológicos e citoquímicos da LLA Ph+ não são específicos. O diagnóstico diferencial com outras neoplasias de morfologia semelhante e com precursores normais deve ser feito por imunofenotipagem do sangue periférico ou da medula óssea, que mostra o perfil antigênico de precursores linfóides B com

expressão aberrante na maioria dos casos¹⁸. O perfil antigênico típico é CD10+, CD19+ e TdT+, com expressão mais frequente dos marcadores mieloide CD13 e CD33. O CD117 tipicamente não é expresso, enquanto o CD25+ se associa fortemente com a presença de BCR-ABL1, pelo menos em adultos. Alguns raros casos de LLA Ph+ podem ter fenótipo T. A identificação da translocação t(9;22), ou cromossomo Philadelphia pode ser feita por meio do cariótipo ou por *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH).

Este segundo exame pode ser utilizado para o diagnóstico quando a avaliação do cariótipo revela ausência de metáfases ou rearranjos complexos para confirmar a presença da translocação específica. A avaliação do transcrito BCR-ABL1 deve ser feita ao diagnóstico pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR, sigla de *Polymerase Chain Reaction*), e a maioria das crianças com LLA Ph+ apresenta o BCR-ABL1 p190 kDa, menor que o BCR-ABL1 p210 kDa presente na Leucemia Mieloide Crônica (LMC). Esta informação é essencial para a monitorização subsequente da presença de Doença Residual Mínima (DRM), permite identificar a doença ativa por meio do PCR e pode orientar a intensidade da quimioterapia¹³.

É importante ressaltar que os testes de reação em cadeia de polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa e de hibridização *in situ* (ISH) – para o diagnóstico e monitoramento da LLA Ph+ são disponíveis no SUS, incorporados que foram em 2019¹⁹.

Em resumo, para o diagnóstico de LLA Ph+, estas Diretrizes preconizam:

- Citomorfologia e citoquímica por microscopia ótica do sangue periférico e, se for o caso, da medula óssea;
- biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, em caso impossibilidade de se aspirar a medula óssea ou de aspirado medular seco;
- citomorfologia do líquido;
- imunofenotipagem das células blásticas do sangue periférico, medula óssea ou líquido; e
- identificação do cromossoma Philadelphia no sangue periférico ou na medula óssea por exame de citogenética convencional ou ISH, ou da proteína BCR-ABL1 por exame de biologia molecular¹⁹.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nestas DDT os pacientes com:

- idade inferior a 19 anos; e
- diagnóstico inicial de LLA ou linfoma linfoblástico (LLb) com a presença de: t(9;22)(q34;q11.2) ou cromossomo Philadelphia ou rearranjo BCL-ABL1; ou

- LLA Ph+ ou LLb em recidiva molecular, citogenética ou hematológica e que não tenham recebido imatinibe em seu tratamento anterior.

Nota: Pacientes com LLA Ph+ ou LLb Ph+ de 19 ou mais anos de idade devem ser incluídos no protocolo específico estabelecido pelo Ministério da Saúde para o uso do mesilato de imatinibe no tratamento de LLA Ph+.

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

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos destas DDT:

- Pacientes com LLA/LLb-B BCR-ABL1-like (ou Ph-like);
- pacientes em fase de amamentação; ou
- pacientes que apresentem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou tenham contra-indicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado neste Protocolo.

6. CASOS ESPECIAIS

6.1. Gestação e amamentação

De acordo com as recomendações do fabricante, o mesilato de imatinibe não é recomendado durante a gravidez a menos que claramente necessário, pois pode prejudicar o desenvolvimento do feto²⁰.

Existem relatos de caso de tratamento de LLA em adolescentes grávidas, porém não foram encontrados relatos específicos para LLA Ph+ em adolescentes, somente em mulheres adultas^{21,22}. Apenas um estudo avaliou o uso de imatinibe na fase de indução do tratamento, em uma gestante adulta (38 anos) com LLA Ph+ com 24 semanas de gestação. Foi tratada com ciclofosfamida, mesna, dexametasona, doxorubicina e vincristina, além de mesilato de imatinibe e citarabina. Teve parto cesareano com 30 semanas de gestação, com bebê saudável. No entanto, a mãe faleceu de complicações progressivas²¹.

Nos demais relatos de caso, foram apresentados os casos de uma adulta e duas adolescentes (16 anos) entre a segunda e a terceira semanas de gestação. Os esquemas de indução incluíram quimioterápicos como daunorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona ou daunorrubicina, vincristina, asparaginase, prednisolona e metotrexato intratecal. As três pacientes tiveram parto cesáreo com 32 semanas de gestação. Os bebês nasceram saudáveis e as mães deram continuidade ao tratamento (incluindo o imatinibe), com remissão completa²²⁻²⁴.

Estudos relatam que o uso de ITQ no primeiro trimestre de gestação é contraindicado, e no segundo e terceiro trimestres a orientação seria evitar, se possível. O uso de imatinibe nesse caso seria feito com extremo cuidado, se o benefício para a mãe claramente superar o risco ao feto²⁵.

Dessa forma, as decisões quanto ao tratamento desses casos especiais devem ser tomadas em conjunto, pela equipe multidisciplinar, paciente e familiares. Deve-se considerar a relação risco benefício do tratamento, considerando-se o tipo de LLA e o momento do diagnóstico na gestação. Pacientes em uso de ITQ e que engravidam devem ser orientadas a interromper o uso desse medicamento de imediato, uma vez que são contraindicados durante a gravidez. A terapia deve ser interrompida, com preferência por um período de repouso de três meses antes da concepção e durante a gravidez, e deve ser reiniciada imediatamente após o nascimento.

6.2. Irradiação craniana

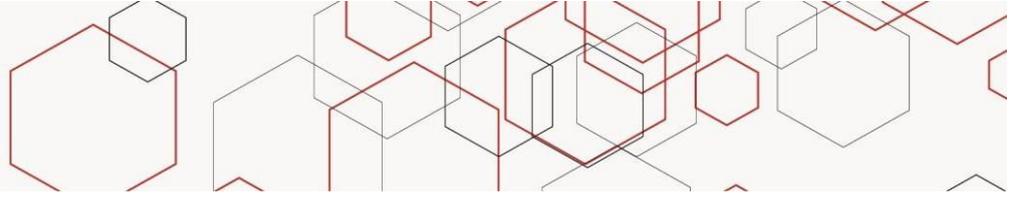
A irradiação craniana com finalidade terapêutica, sempre maximamente evitada, pode ser indicada em casos especiais, a depender da conduta (“protocolo”) institucional adotada²⁶.

7. TRATAMENTO

O tratamento de LLA é definido pelo protocolo terapêutico adotado no hospital. Os pacientes são classificados ao diagnóstico e tratados conforme o “grupo de risco” em que se enquadram e há protocolos específicos para os doentes virgens de tratamento (recém-diagnosticados) e recidivados.

Os grupos de risco são diferentemente chamados, mas, no geral, o são como baixo, intermediário ou padrão e alto, havendo, a depender do protocolo, nuances nessa classificação.

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.

Os critérios para suspensão da terapia também são detalhados em cada protocolo. Em caso de crianças e adolescentes, preconiza-se, conforme o protocolo adotado, a interrupção do ITQ junto com o término da fase da quimioterapia de manutenção oral, se a LLA Ph+ se mostra em remissão molecular contínua^{14,27}.

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 e creatinina;
- dosagem sérica dos íons sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- dosagem sérica do ácido úrico;
- estudo da coagulação sanguínea;
- exame parasitológico de fezes;
- análise sumária de urina;
- eletrocardiograma ou ecocardiograma;
- radiografia simples de tórax em PA e perfil; e
- dosagem sérica de gonadotrofina coriônica (beta HCG), em casos de mulheres adolescentes com vida sexual ativa.

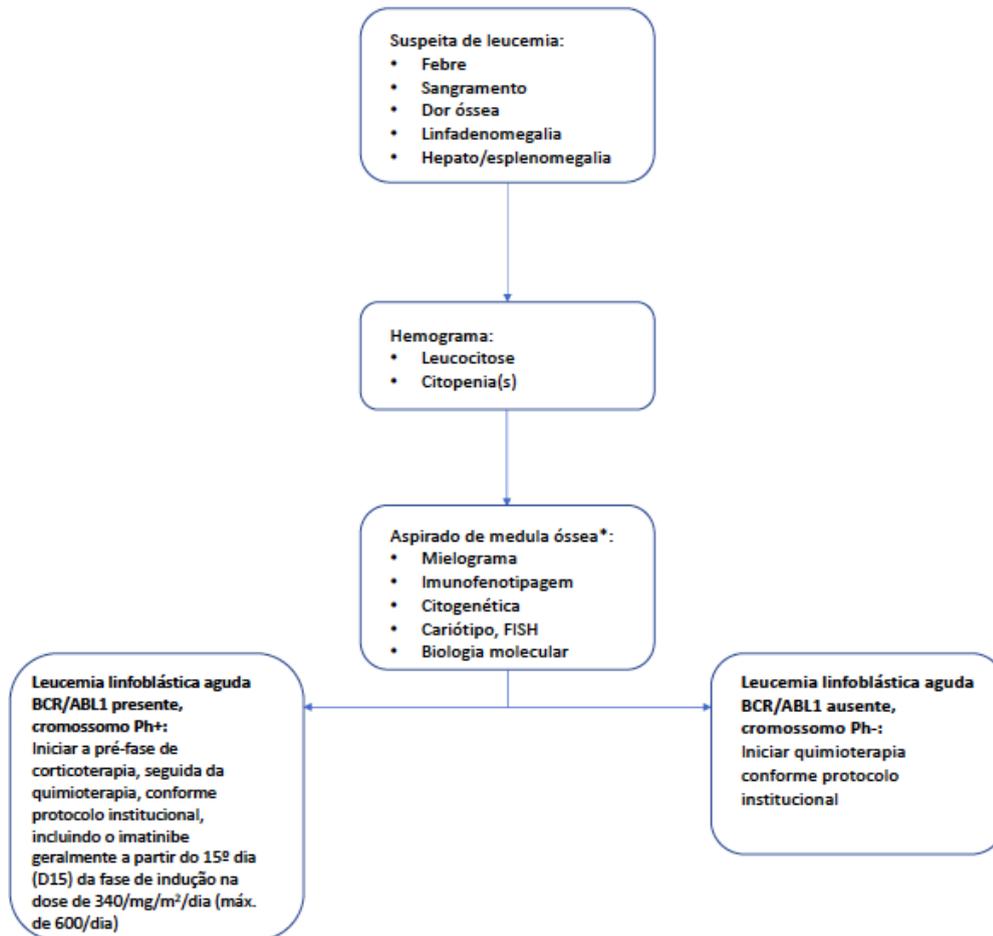
O tratamento da LLA começa com uma pré-fase de corticoterapia. Então, inicia-se a quimioterapia de indução, a qual, geralmente a partir do 15º dia (D15) inclui o ITQ (o imatinibe) no caso de LLA Ph+, conforme o protocolo institucional e com avaliação contínua de resposta terapêutica¹⁵.

A fase de consolidação adota o esquema adequado ao risco prognóstico estabelecido ao diagnóstico do paciente¹⁵. Pacientes de baixo risco recebem quimioterapia de consolidação menos intensa, ao passo que pacientes de alto risco a recebem mais intensa. A fase de consolidação pode consistir de quatro a seis ciclos de quimioterapia¹⁵. Se o paciente for considerado de risco padrão, isto é, com baixa detecção de DRM, a de consolidação seria continuar com quimioterapia e, se LLA Ph+, ITQ, assim como na fase de de manutenção, na qual se considera a possibilidade de TCTH-alo¹⁵.

A fase de manutenção serve para prevenir a recidiva da doença após as terapias de indução e consolidação, e pode durar de dois a três anos^{15,26}.

O fluxograma para diagnóstico e tratamento da LLA de crianças e adolescentes pode ser visto na **Figura 1**.

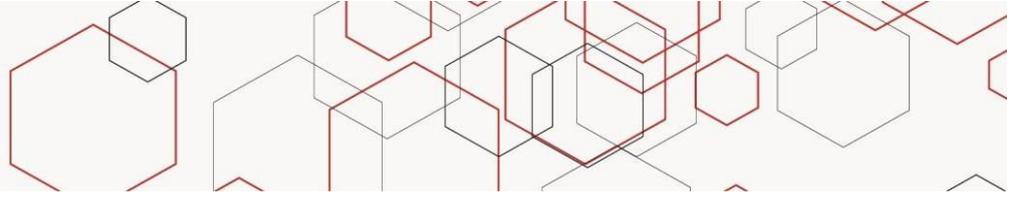
Figura 1 – Fluxograma para o Diagnóstico e Tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda.



* Na impossibilidade de se aspirar medula óssea (caso de aspirado seco) para se proceder ao mielograma, ou na ausência de linfoblastos suficientes em amostra de sangue periférico, deve-se realizar biópsia de medula óssea.

7.1. Profilaxia de doença no SNC

Por conta dos muito reconhecidos efeitos adversos neurocognitivos, de crescimento e desenvolvimento, orgânicos e hormonais, a irradiação craniana para prevenir a recidiva leucêmica no



SNC já não é preconizada no tratamento de LLA de crianças e adolescentes, sendo a profilaxia obtida com quimioterapia intratecal, aplicada conjuntamente com a quimioterapia sistêmica.

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 hematoencefálica¹⁵. A quimioterapia intratecal é indicada durante todo o curso do tratamento, nas fases de indução, consolidação e manutenção, independentemente de haver cromossomo Ph e da idade do paciente^{15,16,26}.

7.2. Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-ALO)

O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-alo) não é indicado para todas as crianças com LLA Ph+ em primeira remissão, tratadas com quimioterapia e ITQ. O TCTH-alo é reservado aos pacientes com resposta pobre ao tratamento (persistência de Doença Residual Mínima - DRM) e para resgate de recaídas, ainda que de acordo com a opinião de especialistas^{14,28}.

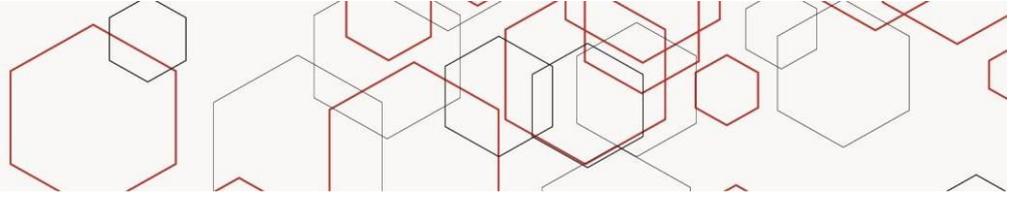
A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

7.3. Mesilato de Imatinibe

O mesilato de imatinibe é preconizado em primeira linha de tratamento da LL Ph+ de crianças e adolescentes já a partir da fase de indução¹³.

A dose de imatinibe é de 260–340 mg/m²/dia (dose máxima 600mg/dia), por via oral. 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 comprimido²⁹.

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. Interrupções ou mudanças de doses podem ser necessárias em caso de eventos adversos. Em caso de TCTH-alo, o imatinibe habitualmente é mantido até um ano após o transplante.

7.3.1. 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 pacientes¹⁶.

Em estudo com crianças e adolescentes com LLA Ph+ tratados com quimioterapia intensiva e imatinibe, aqueles que tiveram exposição contínua ao imatinibe tiveram sobrevida livre de eventos em três anos de 80,5% (IC 95%: 64,5% a 89,8%)^{14,15}. Esse dado foi comparado a uma coorte histórica de pacientes tratados com outro protocolo, cuja sobrevida livre de eventos em três anos foi de 35%^{15,30}. De modo similar, no estudo EsPhALL, pacientes com perfil de risco padrão que receberam imatinibe com quimioterapia tiveram sobrevida livre de eventos em quatro anos de 75,2%, em comparação com o resultado de 55,9% para pacientes que não receberam o imatinibe ($p=0,06$)^{13,15}. Posteriormente, o estudo EsPhALL foi modificado para passar a usar imatinibe de forma contínua na fase de indução a partir do 15º dia (D15). Dessa maneira, 97% dos paciente atingiram remissão leucêmica completa^{13,15}.

7.3.2. Avaliação da resposta terapêutica

Para a avaliação de resposta ao tratamento, inclusive com o mesilato de imatinibe, é necessário monitorar as respostas molecular e citogenética, conforme o protocolo institucional adotado.

A doença mínima residual (DRM) é um fator preditivo de recaída leucêmica. A sua mensuração pode ser realizada por meio de citometria de fluxo (imunofenotipagem) e de RT-PCR³¹.

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. A DRM também é fator prognóstico para pacientes

pediátricos em primeira recidiva que apresentaram segunda remissão e para aqueles com recidiva extramedular isolada. Adicionalmente, a detecção de DRM anteriormente ao transplante de células-tronco hematopóéticas alogênico está associada a um aumento do risco de recidiva pós-transplante³².

Em estudo de avaliação de longo prazo do uso de imatinibe no tratamento da LLA Ph+, a avaliação da DRM sugeriu que o uso desse ITQ pode, por reduzir a DRM, minimizar o impacto desse marcador como preditivo da recaída leucêmica¹⁴.

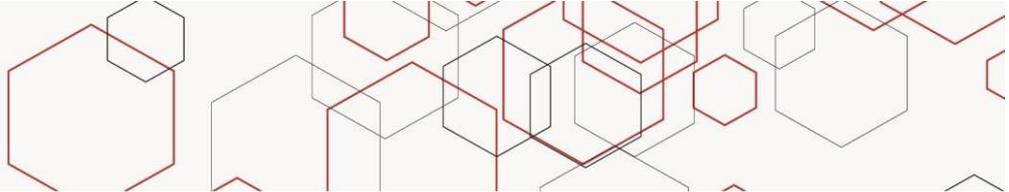
7.3.3. Eventos adversos

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

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 impúberes²⁰.

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 óssea²⁰.

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/tromboembolismo²⁰.



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 responsável pelo paciente²⁰.

7.3.4. 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^{20,29}.

O mesilato de 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. Por outro lado, também é necessário cautela se for necessário usar o imatinibe em conjunto com os inúmeros medicamentos inibidores da CYP3A4²⁹.

Exemplos de possíveis interações medicamentosas incluem os antagonistas de histamina-2, inibidores de bomba de prótons¹⁵, acetaminofeno, aspirina, codeína, dexametasona, diclofenaco e ibuprofeno, entre muitos outros²⁹.

7.3.5. Outras tecnologias

Com a hipótese de que o dasatinibe pudesse melhorar ainda mais o prognóstico da LLA Ph+, o *Children Oncology Group* (COG) estudou a associação do dasatinibe em primeira linha de tratamento com quimioterapia intensiva, de formas intermitente ou contínua. Esta estratégia se mostrou preliminarmente segura e resultou em respostas mais intensas. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de o dasatinibe ser mais potente, penetrar no SNC e atuar em formas de BCR-ABL1 resistentes ao imatinibe (com exceção dos casos com a mutação T315I). Considerando os efeitos tardios indesejáveis da quimioterapia, os grupos COG e *European intergroup study of post-induction*

treatment of Philadelphia-chromosome-positive ALL (EsPhALL) se uniram em um novo estudo para avaliar os resultados do dasatinibe associado à quimioterapia menos intensa³³.

Atualmente, não há dados disponíveis para a recomendação sobre uso de dasatinibe em primeira linha no tratamento de crianças e adolescentes com LLA Ph+. Ademais, o dasatinibe não tem indicação em bula para o tratamento de crianças e adolescentes³⁴, razão pela qual não houve avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (Conitec).

Em parte dos pacientes com recidiva, a ausência de mutações no BCR-ABL1 mostra que vias alternativas também são importantes na leucemogênese da LLA Ph+³⁵. Apesar de não haver consenso, alguns autores sugerem a pesquisa de mutações no BCR-ABL1 (se disponível), quando houver perda da resposta molecular, recaída hematológica ou necessidade de substituir o imatinibe por toxicidade, com o intuito de guiar a próxima linha terapêutica³⁶.

8. MONITORAMENTO

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 no hospital, para a identificação de pacientes que precisem intensificar o tratamento por meio do TCTH-alo³⁷. 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 na LLA Ph+ significa ausência de BCR-ABL1 na medula óssea, avaliado pela técnica de PCR (sensibilidade até 10^6)³¹.

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.

9. 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 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 (cuja ordem 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) 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, 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 – Em caso de LLA, o uso do inibidor de tirosinoquinase 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 adulto, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda: 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:

03.04.07.006-8 - Quimioterapia de leucemia linfoide/linfoblástica aguda, linfoma linfoblástico, leucemia mieloide aguda e leucemia promielocítica aguda na infância e adolescência - 1ª linha – fases terapêuticas iniciais;

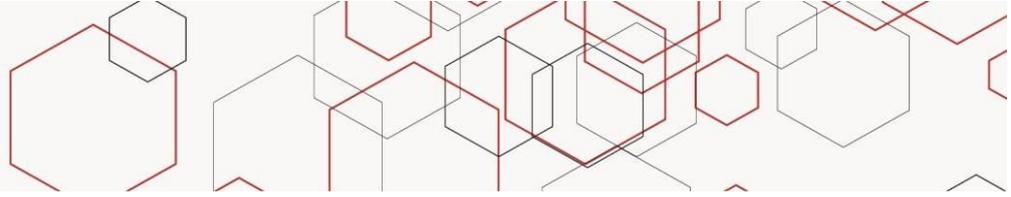
03.04.07.007-6 - Quimioterapia de leucemia linfoide/linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda e leucemia promielocítica aguda na infância e adolescência - 1ª linha – fase de manutenção;

03.04.07.002- 5 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 2ª linha (primeira recidiva);

03.04.07.004-1– Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 3ª linha (segunda recidiva); e

03.04.07.003-3 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 4ª linha (terceira recidiva).

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



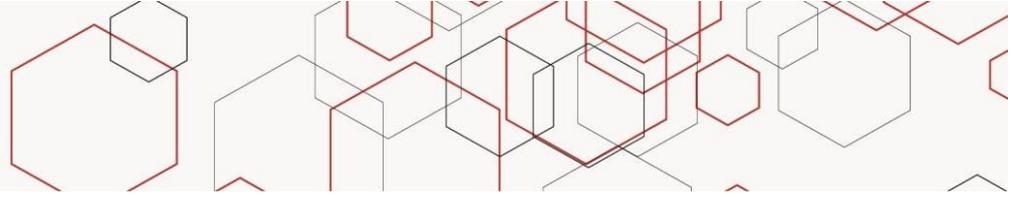
de Saúde, não pode ser autorizada APAC para procedimento de quimioterapia, *quando o seu uso é isolado*, como, por exemplo, para manutenção no pós-transplante. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada (procedimento 03.01.01.007-2 - Consulta Médica em Atenção Especializada).

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

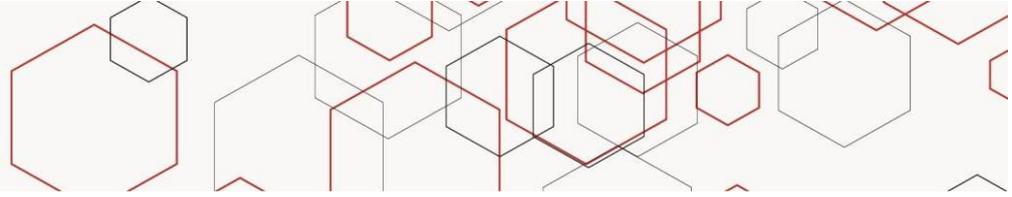
Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado nestas Diretrizes, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

11. REFERÊNCIAS

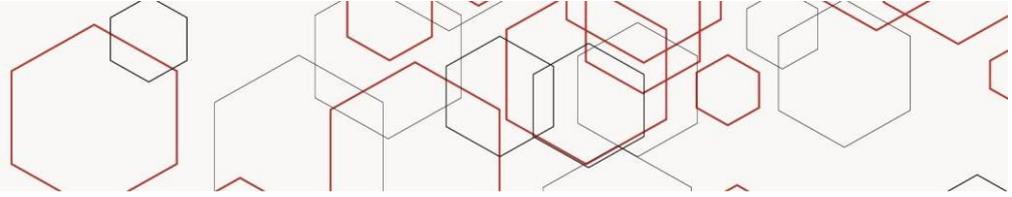
1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457-1467. doi:10.1002/cncr.20910
2. World Health Organization. *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues: [... Reflects the Views of a Working Group That Convened for an Editorial and Consensus Conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC)]*.; 2008.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2020: Incidência de Câncer No Brasil*. Rio de Janeiro; 2019.
4. Silva FF da, Latorre M do RD de O. Sobrevida das leucemias linfoides agudas em crianças no Município de São Paulo, Brasil . *Cad Saúde Pública* . 2020;36.
5. Lins MM, Santos M de O, de Albuquerque M de FPM, de Castro CCL, Mello MJG, de Camargo B. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(8). doi:10.1002/pbc.26391
6. de Souza Reis RS, de Camargo B, de Oliveira Santos M, de Oliveira JM, Azevedo Silva F, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):58-64. doi:10.1002/pbc.22736
7. Howlander N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5). doi:10.1093/jnci/dju055
8. Andolina JR. BCR/ABL1 Kinase Domain Mutation Monitoring: Could Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Benefit As Well? *Acta Haematol*. 2015;134(2):69-70. doi:10.1159/000380874
9. Rubnitz JE, Pui CH. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Oncologist*. 1997;2(6):374-380.



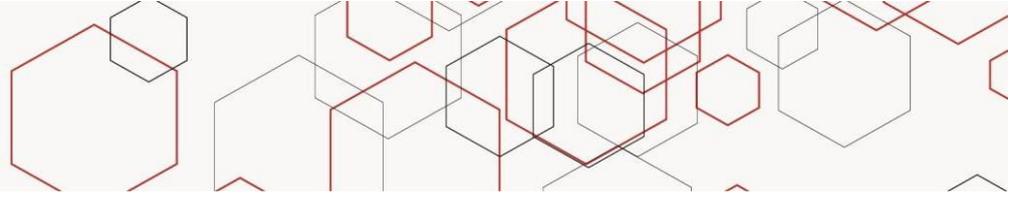
10. Advani AS, Lazarus HM, eds. *Adult Acute Lymphocytic Leukemia*. Springer S. Humana Press; 2011. doi:10.1007/978-1-60761-707-5
11. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9881):1943-1955. doi:10.1016/S0140-6736(12)62187-4
12. Fish J, Lipton J, Lanzkowsky P, eds. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th Editio. Academic Press; 2016.
13. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):936-945. doi:10.1016/S1470-2045(12)70377-7
14. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467-1471. doi:10.1038/leu.2014.30
15. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2020;18(1):81-112. doi:10.6004/jnccn.2020.0001
16. 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
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
18. Jaffe E, Arber D, Campo E, Quintanilla-Fend L, Orazi A. *Hematopathology*. 2nd Editio. Elsevier; 2016.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE. *Relatório de Recomendação n 475 (Novembro de 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 .;* 2019.
20. EMS S/A. *Bula Mesilato de Imatinibe, Comprimidos Revestidos, 100mg e 400mg.*; 2017.
21. Mainor CB, Duffy AP, Atkins KL, Kimball AS, Baer MR. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):374-377. doi:10.1177/1078155214568582
22. Nakajima Y, Kuwabara H, Hattori Y, et al. Successful treatment of a pregnant woman with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2013;97(3):427-429. doi:10.1007/s12185-013-1264-5
23. Matsouka C, Marinopoulos S, Barbaroussi D, Antsaklis A. Acute lymphoblastic leukemia during gestation. *Med Oncol*. 2008;25(2):190-193. doi:10.1007/s12032-007-9024-0



24. Papantoniou N, Daskalakis G, Marinopoulos S, Anastasakis E, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic leukemia. *Fetal Diagn Ther.* 2008;23(2):164-167. doi:10.1159/000111600
25. Zaidi A, Johnson L-M, Church CL, et al. Management of Concurrent Pregnancy and Acute Lymphoblastic Malignancy in Teenaged Patients: Two Illustrative Cases and Review of the Literature. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3(4):160-175. doi:10.1089/jayao.2014.0014
26. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2021.*; 2022. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1496>
27. Bernt KM, Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol.* 2014;4:54. doi:10.3389/fonc.2014.00054
28. Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2014;120(10):1514-1519. doi:10.1002/cncr.28598
29. ClinicalKey. *Imatinib.*; 2021.
30. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(31):5175-5181. doi:10.1200/JCO.2008.21.2514
31. 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
32. 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
33. Slayton WB, Schultz KR, Jones T, et al. Continuous Dose Dasatinib Is Safe and Feasible in Combination with Intensive Chemotherapy in Pediatric Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL): Children's Oncology Group (COG) Trial AALL0622. *Blood.* 2012;120(21):137. doi:10.1182/blood.V120.21.137.137
34. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. *SPRYCEL.*; 2020. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351344647200695/?substancia=23691>.
35. Chang BH, Willis SG, Stork L, et al. Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph+ ALL: a Children's Oncology Group (COG) study. *Br J Haematol.* 2012;157(4):507-510. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09039.x
36. Molinos-Quintana A, Aquino V, Montero I, et al. Emerging BCR/ABL1 Mutations Under Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Acta Haematol.* 2015;134(2):71-75. doi:10.1159/000371831



37. Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2014;120(10):1514-1519. doi:10.1002/cncr.28598
38. Ministério da Saúde. *Portaria No 375, de 10 de Novembro de 2009. Aprova o Roteiro a Ser Utilizado Na Elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas No Âmbito Da Secretaria de Atenção à Saúde*. Brasília; 2009.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE. *Relatório de Recomendação No. 584 (Dezembro de 2020) - Dasatinibe Para Adultos Com Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia Positivo Resistentes/Intolerantes Ao Mesilato de Imatinibe.*; 2020.
40. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, 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:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
41. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.*; 2011.
42. Wells G, O'connel D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.
43. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-536. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
44. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007;110(7):2309-2315. doi:10.1182/blood-2007-02-073528
45. Sakamaki H, Ishizawa K-I, Taniwaki M, et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2009;89(3):332-341. doi:10.1007/s12185-009-0260-2
46. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2010;85(3):164-170. doi:10.1002/ajh.21615
47. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib In Children and Adolescents with Relapsed or Refractory Leukemia: Results of the CA180018 Phase 1 Dose-Escalation Study of the Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) Consortium. *Blood*. 2010;116(21):2265. doi:10.1182/blood.V116.21.2265.2265
48. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(19):2460-2468. doi:10.1200/JCO.2012.46.8280



49. Zwaan M, Stork LC, Bertrand Y, et al. A phase II study of dasatinib therapy in children and adolescents with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) or Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias resistant or intolerant to imatinib. *J Clin Oncol*. 2012;30(15_suppl):TPS9594-TPS9594. doi:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.tps9594
50. Chang BH, Willis SG, Stork L, et al. Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph+ ALL: a Children's Oncology Group (COG) study. *Br J Haematol*. 2012;157(4):507-510. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09039.x
51. Aoe M, Shimada A, Muraoka M, et al. ABL kinase mutation and relapse in 4 pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cases. *Int J Hematol*. 2014;99(5):609-615. doi:10.1007/s12185-014-1565-3
52. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2531-2541. doi:10.1056/NEJMoa055229

Mesilato de imatinibe

Eu, _____ (nome do [a] paciente ou de seu responsável legal), declaro ter sido informado (a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com presença do cromossoma Philadelphia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve). Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a tomar/fornecer ao meu (minha) filho (a) pode contribuir para trazer as seguintes melhoras:

- recuperação das contagens celulares;
- destruição das células malignas; e
- diminuição do tamanho do fígado, do baço e outros locais, em decorrência da destruição dessas células.

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

- risco de uso no imatinibe na gravidez: caso o (a) doente engravide, deve avisar imediatamente o médico;
- interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo, anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitêrmicos, remédios contra fungos e outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;
- efeitos adversos mais comumente relatados: diminuição da produção dos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e ossos, dores articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao remédio; e
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim/meu (minha) filho (a), comprometendo-me a devolvê-lo ao hospital para que este o devolva à Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde, caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que eu/meu (minha) filho (a) continuarei/continuará a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretárias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao tratamento do (a) meu (minha) filho (a) ou meu próprio, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

| | | |
|--|-------|-----|
| Local: | Data: | |
| Nome do paciente: | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | |
| Nome do responsável legal: | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | |
| Assinatura do responsável legal ou do paciente | | |
| Médico responsável: | CRM: | UF: |
| Assinatura e carimbo do médico | | |
| 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.

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA**METODOLOGIA**

Com a presença de quatro membros do Grupo Elaborador (2 especialistas e 2 metodologistas) e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de declaração de conflitos de interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Inicialmente, a macroestrutura das DDT foi estabelecida com base na Portaria n° 375/SAS/MS, de 10 de novembro de 2009³⁸ 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 do presente documento 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.

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.

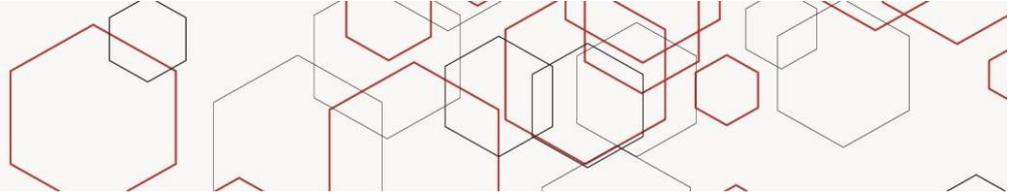
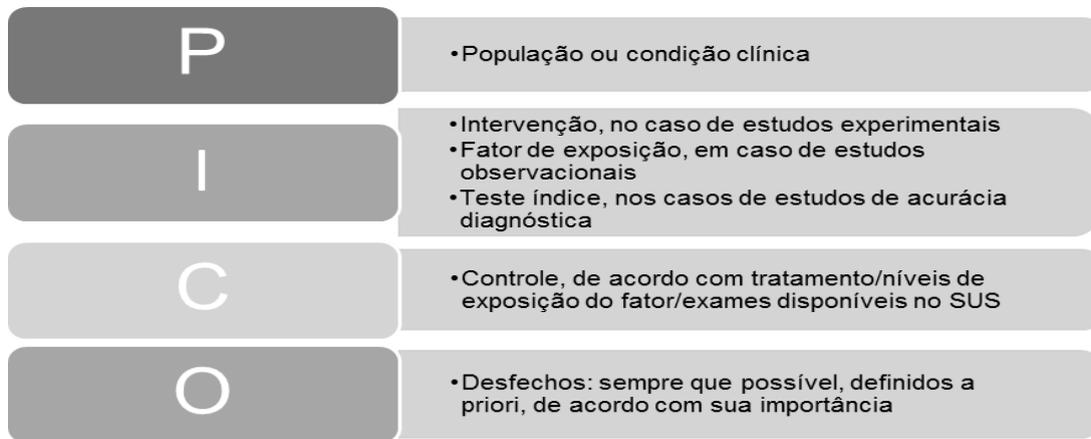


Figura A – Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO



Ao final dessa dinâmica, duas questões de pesquisa foram definidas para as presente DDT (**Quadro A**).

Quadro A – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaboradoras Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

| Número | Descrição | Seção |
|--------|--|-------------------|
| 1 | Qual a eficácia e segurança do dasatinibe em casos de resistência/refratariedade ao imatinibe? | Tratamento |
| 2 | Quais são os locus que caracterizam resistência aos inibidores da tirosina quinase TKIs (tratamento preconizado vs. tipos de mutação/lócus)? | Tratamento |

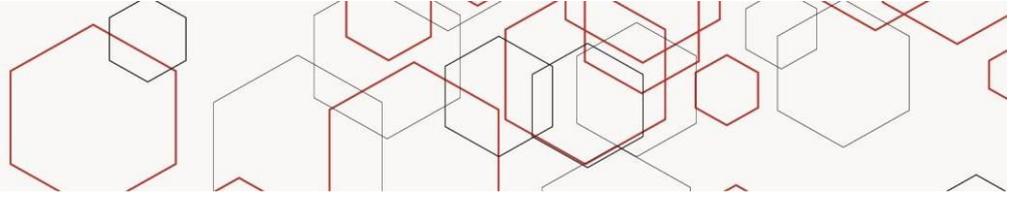
As perguntas de pesquisa serviram para dar subsídio à escrita do texto. O dasatinibe, apesar de avaliado nessa diretriz, não foi considerado para incorporação para essa população, pois, como estabelecido em bula, esse medicamento não possui indicação para crianças e adolescentes. O mesmo medicamento foi apreciado pelo Plenário da Conitec, em sua 91ª reunião ordinária no dia 07 de outubro, para população adulta com LLA Ph+, e teve parecer preliminar desfavorável à incorporação³⁹.

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 estabelecida 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.

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, priorizaram-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, estas 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 da DDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente,



ao longo do Anexo.

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. 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, isso 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. Dessa forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)⁴⁰, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane⁴¹, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa⁴² e os estudos de acurácia diagnóstica pelo Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)⁴³. Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como detentoras de 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 do Anexo.

QUESTÕES DE PESQUISA

Questão de Pesquisa 1: Qual a eficácia e segurança do dasatinibe em casos de resistência/refratariedade ao imatinibe?

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 ((imatinib-refractory OR imatinib refractory OR imatinib resistance OR imatinib-resistant OR imatinib refractoriness)

Total: 123 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

('imatinib refractory' AND [embase]/lim) OR (imatinib AND refractory AND [embase]/lim) OR (imatinib AND resistance AND [embase]/lim) OR ('imatinib resistant' AND [embase]/lim) OR (imatinib AND refractoriness AND [embase]/lim)

Total: 146 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 269 referências (123 no MEDLINE e 146 no Embase). Destas, 55 foram excluídas por estarem duplicadas. Duzentas e quatorze referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 17 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Nessa etapa, 11 estudos foram excluídos, sendo duas por representarem revisões narrativas, uma revisão sistemática sem população de interesse e dois por avaliarem fases de LMC. Adicionalmente, quatro estudos, um em população pediátrica e três em população adulta, foram excluídos por considerarem participantes com LLA Ph+ e LMC em alguma fase, sem apresentarem os resultados por tipo de doença. Outro estudo avaliou o dasatinibe no pós-transplante em população pediátrica. Um último avaliou desfechos em seis pacientes com LLA Ph+ que receberam dasatinibe ou nilotinibe, sem apresentá-los de acordo com o medicamento que receberam. Ao final, seis publicações⁴⁴⁻⁴⁹, representando quatro estudos, foram consideradas elegíveis, apenas uma delas envolvendo população pediátrica.

Foram identificadas duas adicionais citações de resumos de congresso do mesmo estudo de Zwaan et al.⁴⁷⁻⁴⁹ e três estudos em adultos⁴⁴⁻⁴⁶.

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 |
|-------------------------------------|--|--|---|---|---|---|
| Lilly et al. 2010 ⁴⁶ | Ensaio clínico randomizado (fase III), multicêntrico (44 centros) | Comparar a eficácia e a segurança do dasatinibe 140mg 1x ao dia versus dasatinibe 70mg 2x ao dia. | Pacientes adultos LLA Ph+ resistentes ou intolerantes ao imatinibe | Dasatinibe 140mg 1x ao dia, continuado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou retirada a pedido do paciente ou investigador | Dasatinibe 70mg 2x ao dia, no mesmo esquema de continuação da intervenção | Incerto: não há descrição da randomização e garantia do sigilo da alocação. |
| Ottmann et al. 2007 ⁴⁴ | Série de casos (estudo fase II), multicêntrico | Avaliar tolerabilidade, eficácia e segurança do dasatinibe. | Pacientes adultos LLA Ph+ resistentes ou intolerantes ao imatinibe | Dasatinibe 70mg 2x ao dia (total 140mg) | NA | Alto risco: série de casos, população não representativa. |
| Sakamaki et al. 2009 ⁴⁵ | Série de casos (estudo fase II), multicêntrico (Japão) | Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe. | Pacientes Japoneses adultos com LMC fase crônica, fase acelerada/blástica ou LLA Ph+ resistentes ou intolerantes ao imatinibe (dados apresentados para o estrato LLA Ph+) | Dasatinibe 70mg 2x ao dia (total 140mg) por 12 semanas | NA | Alto risco: série de casos, população não representativa. |
| Zwaan et al. 2013 ^{47-49*} | Série de casos (estudo fase I de escalonamento de dose), multicêntrico (6 centros) | Estabelecer a dose para estudo de fase II, avaliar tolerabilidade, eficácia e segurança do dasatinibe. | Pacientes pediátricos com LMC, LMA, LLA Ph+ ou LLA Ph- previamente expostas/refratárias ao imatinibe (dados apresentados para o estrato LMC avançada + LLA Ph+) | Dasatinibe 1x ao dia com dose inicial de 60mg/m ² e aumento de dose baseada na tolerabilidade e resposta individual até 120mg/m ² | NA | Alto risco: série de casos, população não representativa. |

LMC: Leucemia Mieloide Crônica; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo; N: número de pacientes; NA: não se aplica.

*Estudo envolvendo população pediátrica.

Tabela B – Características dos pacientes

| Autor, ano | N intervenção | N controle | Idade Dasa | Idade, controle | % sexo masculino Dasa | % sexo masculino controle | Tempo de tratamento | Descontinuação n/ N (%) | Razão para descontinuação (n paciente) | Tempo de seguimento |
|-------------------------------------|---|------------|-------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|--|---|---------------------|
| Lilly et al. 2010 ⁴⁶ | 40 | 44 | 51,8 anos (17–73) | 51,0 anos (15–80) | 45 | 50 | NR | 38/40 (95) no grupo intervenção e 41/44 (93) no grupo controle | Progressão da doença (28 vs. 33), toxicidade (2 vs. 2), outras causas (8 vs. 6) | 2 anos |
| Ottmann et al. 2007 ⁴⁴ | 36 | NA | 46 anos (15-85) | NA | 64 | NA | NR | 27/36 (75) | Progressão da doença (7), toxicidade (2), outras causas (8) | 8 meses |
| Sakamaki et al. 2009 ⁴⁵ | 13 | NA | 64 anos (29-70) | NA | NR | NA | 11 semanas | 7/13 (54) | Resposta insuficiente (6) ou evento adverso (1) | 12 semanas |
| Zwaan et al. 2013 ^{47-49*} | 17, sendo 14 com LLA Ph+ e 3 com LMC Avançada | NA | 10 | NA | 67 | NA | 3 meses (0,5-37,7) | 10/14 (59) | Resistência ou refratariedade | 24 meses |

N: número de pacientes; Dasa: dasatinibe; n: número de pacientes que apresentaram o evento; DAP: Doença Arterial Periférica; NA: não se aplica; NR: não reportado. Quando não especificados, os dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo). *Estudo envolvendo população pediátrica.

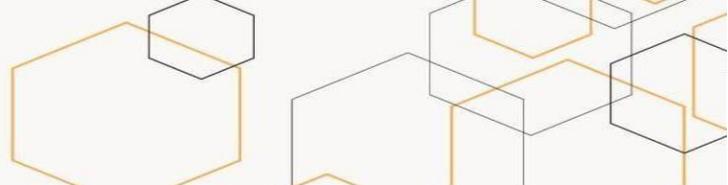
Tabela C – Desfechos de eficácia

| Autor, ano | Grupo | Mortalidade ou Sobrevida | Resposta n/N (%) | | Tempo até resposta | Duração da resposta |
|-------------------------------------|---------------|--|--|---|--|--|
| Lilly et al. 2010 ⁴⁶ | Dasa 140mg 1x | SLP: mediana 4,0 SG: mediana 6,5 | RHM: 38% RHMe: 10% RCC: 50% | RHC: 33% SED: 5% RCP: 20% | RHM (em até 4 meses): 1,2 (95% IC: 0,9-18) RCC + parcial (em até 3 meses): 1,0 (IC 95% 1,0-1,3) | RHM: 4,6 (IC95% NR) RCC + parcial: 4,1 (IC95% NR) RCC: 4,3 (IC95% 3,7-6,9) |
| | Dasa 70mg 2x | SLP: mediana 3,1 SG: mediana 9,1 | RHM: 32% RHMe: 9% RCC: 39% | RHC: 25% SED: 7% RCP: 14% | RHM (em até 4 meses): 1,0 (IC95%: 1,0-2,8) RCC + parcial (em até 3 meses): 1,0 (IC95% 1,0-1,2) | RHM: 11,5 (IC95% NR) RCC + parcial: 4,4 (IC95% NR) RCC: 5,5 (IC95% 3,3-13,4) |
| | p | SLP: mediana 0,73 SG: mediana 0,33 | RHM: 0,65 Demais NR | | NR | NR |
| Ottmann et al. 2007 ⁴⁴ | NA | Mortalidade: 4/36 (11) SLP: mediana 3,3 | RHM: 15/36 (42) RHC: 12/36 (33) RHMe: 3/36 (8) RCMe: 1/36 (3) | RHG: 18/36 (50) SED: 3/36 (8) RCC: 21/36 (58) | Mediana de 1,8 meses até RHM | Min 1,9; Máx 8,7 meses |
| Sakamaki et al. 2009 ⁴⁵ | NA | NR | RHM: 5/13 (38) SED: 4/13 (31) RCC: 7/13 (54) RCP: 1/13 (8) | RHC: 1/13 (8) RHMe: 4/13 (31) RCC: 6/13 (46) | Mediana de 57 dias até RHM | NR |
| Zwaan et al. 2013 ^{47-49*} | NA | Mortalidade: 12/17(71) SG: 8,6 (IC95% 3,9-22,5) SLP: 4,9 (IC95% 1,2-8,4) | RHM: 8/17 (47) RCM: 11/17 (65) | RHC: 6/17 (35) RCC: 11/17 (65) | Todas as RHM foram atingidas em até 7 semanas | RHM: 4,4 (IC95% 3,5 - >=24) RCC: 4,6 (IC95% 2,1 - 17,4) |

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; 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.

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

*Estudo envolvendo população pediátrica.


Tabela D – Eventos adversos

| Eventos adversos (Grau 3-4) | Autor, ano | | | | |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | Lilly et al. 2010 ⁴⁶ | | Ottmann et al. 2007 ⁴⁴ | Sakamaki et al. 2009 ⁴⁵ | Zwaan et al. 2013 ^{47-49*} |
| | Dasa 140mg 1xdia | Dasa 140mg 1xdia | | | |
| Anemia | 14/40 (35) | 14/40 (35) | 17/36 (47) | 4/13 (31) | 6/17 (35,3) |
| Anorexia | 0 | 0 | NR | NR | NR |
| Ascite | 0 | 0 | NR | NR | NR |
| Astenia | NR | NR | 3/36 (8) | NR | NR |
| Cefaleia | 0 | 0 | 0 | NR | 0 |
| Derrame pericárdico | 0 | 0 | NR | NR | NR |
| Derrame pleural | 1/40 (3) | 1/40 (3) | 1/36 (8) | NR | NR |
| Diarreia | 2/40 (5) | 2/40 (5) | 3/36 (8) | NR | 0 |
| Dispneia | 1/40 (3) | 1/40 (3) | 1/36 (8) | NR | NR |
| Doença arterial periférica | NR | NR | NR | NR | NR |
| Dor em extremidades | NR | NR | NR | NR | 0 |
| Dor musculoesquelética/Artralgia | 0 | 0 | NR | NR | 0 |
| Dorsalgia | NR | NR | NR | NR | 0 |
| Edema generalizado | 0 | 0 | NR | NR | NR |
| Edema periférico | NR | NR | 0 | NR | 0 |
| Edema pulmonar | 0 | 0 | NR | NR | NR |
| Edema superficial | 0 | 0 | NR | NR | NR |
| Edema periorbital | NR | NR | NR | NR | NR |
| Epistaxe | NR | NR | NR | NR | 1/17 (5,9) |
| Fadiga | 0 | 0 | 0 | NR | 0 |
| Febre | 0 | 0 | 1/36 (8) | NR | 0 |
| Gastrite | 1/40 (3) | 1/40 (3) | NR | NR | NR |
| Infecção | 3/40 (8) | 3/40 (8) | NR | NR | NR |
| Leucopenia | 21/40 (53) | 21/40 (53) | 23/36 (64) | 10/13 (77) | NR |
| Mal-estar | NR | NR | NR | NR | 0 |
| Nasofaringite | NR | NR | NR | NR | 0 |
| Náusea | 1/40 (3) | 1/40 (3) | 0 | NR | 0 |
| Neutropenia | NR | NR | 23/36 (64) | 10/13 (77) | 9/17 (52,9) |
| Neutropenia febril | 5/40 (13) | 5/40 (13) | 4/36 (11) | NR | NR |
| Perda de peso | NR | NR | 0 | NR | NR |
| Rash | 0 | 0 | 1/36 (8) | NR | 0 |
| Rubor | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sangramento cerebral | 0 | 0 | NR | NR | NR |
| Sangramento gastrointestinal | 2/40 (5) | 2/40 (5) | NR | NR | NR |
| Trombocitopenia | 26/40 (67) | 26/40 (67) | 28/36 (72) | 8/13 (62) | 12/17 (70,6) |
| Ulceração oral | NR | NR | NR | NR | 0 |
| Urticária/Prurido | NR | NR | NR | NR | 0 |
| Vômito | 0 | 0 | 0 | NR | 0 |

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



Questão de Pesquisa 2: Quais são os lócus que caracterizam resistência aos inibidores da tirosina quinase TKIs (tratamento preconizado versus tipos de mutação/locus)?

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 OR dasatinib))) AND (((("Genes, MDR"[Mesh] OR Multidrug Resistance Genes OR polymorphism OR polymorphisms) OR ("Locus Control Region"[Mesh] OR locus OR loci))))
```

Total: 35 referências

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

AND

```
('gene locus'/exp OR 'gene locus' AND [embase]/lim) OR (multidrug AND ('resistance'/exp OR resistance) AND ('genes'/exp OR genes) AND [embase]/lim)
```

AND

```
('child'/exp/mj AND [embase]/lim) OR ('adolescent'/exp/mj AND [embase]/lim) OR ('children'/exp OR children AND [embase]/lim) OR (pediatric AND [embase]/lim)
```



Total: 70 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

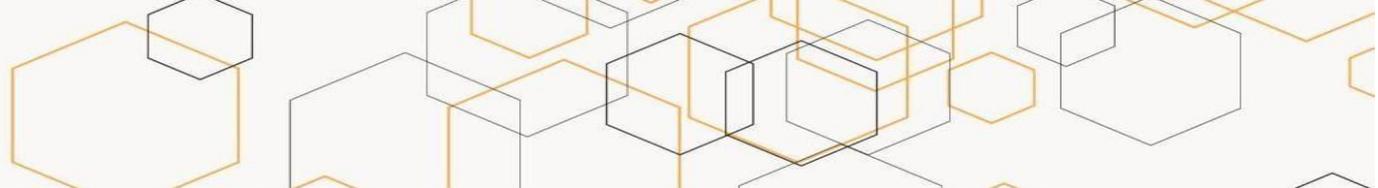
A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 105 referências (35 no MEDLINE e 70 no Embase). Destas, 4 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e uma referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 19 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dezesseis foram excluídos nessa etapa (três resumos de congresso): 15 (quinze) por avaliarem mutações em população adulta e um que, apesar de incluir dois participantes pediátricos, não permitiu identificar quais foram as mutações apenas nessa população. Apenas duas séries de casos incluindo população pediátrica foram identificadas^{50,51}. Adicionalmente foi incluído um estudo que incluiu 84 pacientes – ainda que com apenas 10 com LLA em crise blástica ou LLA Ph+ e idade >14 anos – que apresentou mutações no início do estudo para este estrato de pacientes⁵².

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos e as mutações encontradas referentes aos inibidores da tirosina quinase encontram-se na **Tabela E**.

Tabela E – Características dos estudos e as mutações referentes aos inibidores da tirosina quinase

| Autor, ano | Desenho de estudo | Objetivo do estudo | População | N | Idade | Molécula | Método de avaliação da mutação | Mutações |
|---------------------------------|-------------------|---|--|--------------------------|--|-------------------------|--------------------------------|--|
| Aoe et al. 2014 ⁵¹ | Série de casos | Avaliar as mutações ABL quinase e o uso apropriado de iTK e transplante em população pediátrica com LLA Ph+. | População pediátrica com LLA Ph+ que recebeu tratamento com imatinibe e transplante que apresentou mutação ABL quinase ao diagnóstico de LLA | Um caso de 4 avaliados | 9 anos | Imatinibe dasatinibe | RT-PCR quantitativo | Apenas o paciente 4 (9 anos) apresentou a mutação ABL quinase F359C. Após receber dasatinibe, não apresentou sensibilidade ao tratamento. A mutação adicional F317I ocorreu nesse paciente. O paciente recebeu nilotinibe, mas também não respondeu. |
| Chang et al. 2012 ⁵⁰ | Série de casos | Relatar duas mutações que ocorreram em crianças participantes do estudo AALL0031, que utilizou imatinibe 340mg/m ² /dia com quimioterapia intensiva, por mais de um ano. | Caso 1 – Adulto jovem de 23 anos de idade, com células brancas de 117×10^9 células/L tratado por indução com vincristina, asparaginase, doxorubicina e prednisona, alcançando remissão completa morfológica e citogenética ao final da indução. Recebeu terapia pós-indução de acordo com a coorte 5 do estudo AALL0031 (tratamento contínuo com imatinibe, exceto por 2 semanas cada 4 semanas durante os blocos de manutenção 5 ao 12). Após 24 meses no tratamento, apresentou recaída no sistema nervoso central, sem leucemia detectada na medula. caso 2 - não especificado, apenas <u>informa que o paciente tinha mais</u> | 2 casos, de 10 avaliados | 2 anos de idade e o segundo não especificado (> 1 ano) | Imatinibe | PCR | Caso 1 - substituição da guanina por adenosina, produzindo uma mutação missense da metionina 244 para valina (M244V). Caso 2 - 15 meses após diagnóstico - mutação histidina 396 para prolina (H396P), sem a mutação ao diagnóstico. |



| Autor, ano | Desenho de estudo | Objetivo do estudo | População | N | Idade | Molécula | Método de avaliação da mutação | Mutações |
|----------------------------------|--|--|---|---|--|-----------|---|---|
| | | | que um ano e teve a recaída após 15 meses de tratamento. | | | | | |
| Talpaz et al. 2006 ⁵² | Série de casos (estudo fase 1 de escalonamento de dose, unicêntrico) | Estabelecer a dose para estudo de fase II, avaliar tolerabilidade, eficácia e segurança do dasatinibe. | Pacientes com pelo menos 14 anos de idade com LMC Ph+ em fase crônica, acelerada ou crise blástica, ou LLA Ph+ com resistência ou intolerância ao imatinibe | 84, sendo 10 com LLA em crise blástica ou LLA Ph+. Neste último estrato, 60% dos pacientes apresentaram mutação BCR- <u>ABL</u> | Extrato LLA Ph+ ou LLA em crise blástica: 50 (15-73) | Imatinibe | Amplificação do DNA complementar por RT-PCR | T315I - 6/10 pacientes apresentavam mutação T315I no início do estudo (pacientes resistentes ao imatinibe). No decorrer do estudo, 4/84 apresentaram novas mutações, no entanto, não foi descrito o estrato a que esses pacientes pertenciam. |

N: número de pacientes; RT-PCR: transcriptase reversa – proteína C reativa.

Quando não especificados, os dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).



4) Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

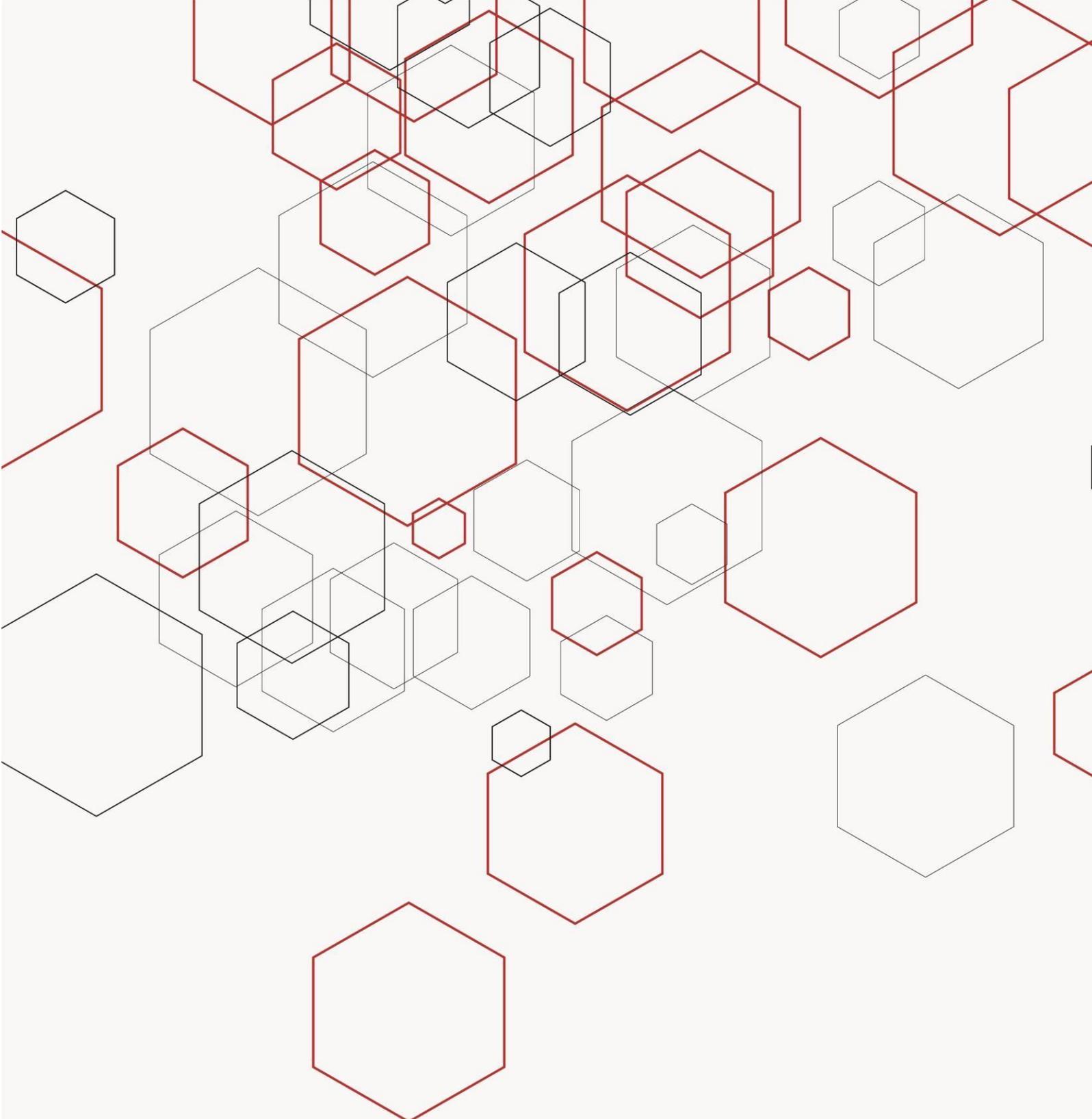
5) Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

O documento foi apresentado na 83ª Reunião da Subcomissão de PCDT realizada no dia 20/10/2020.

A versão atual das Diretrizes já considera as solicitações desta Subcomissão.

6) Consulta pública

Encaminhado para Consulta Pública.



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL