

# Relatório de **recomendação**

Dezembro de 2020

Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas

Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossomo philadelphia positivo de crianças e adolescentes com mesilato de imatinibe



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  
Tratamento da  
Leucemia Linfoblástica Aguda  
cromossomo philadelfia positivo  
de crianças e adolescentes  
com mesilato de imatinibe

2020 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 - SCTIIE

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](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

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

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define 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 de 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 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 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.

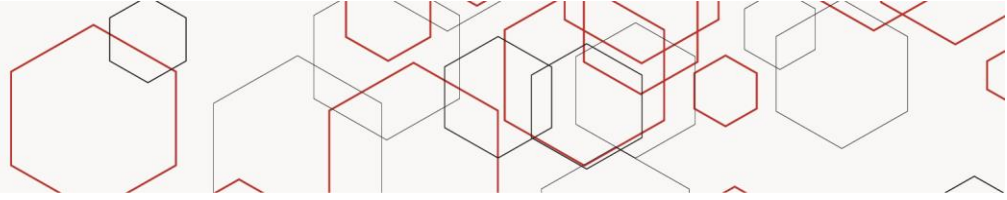
Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, 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, 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). 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), 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.



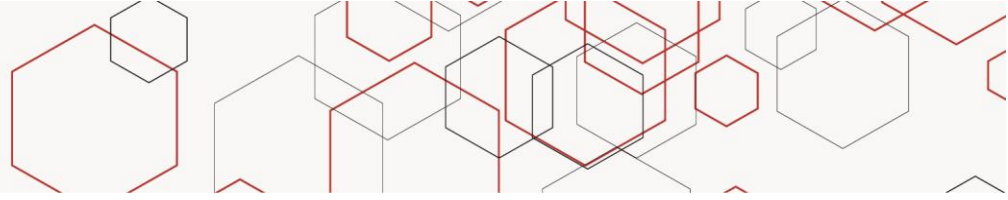
## APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossomo philadelphia positivo de crianças e adolescentes com mesilato de imatinibe trata-se da atualização da Portaria SAS/MS nº 115, 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 ao texto. O documento segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de cunho técnico-científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser modificadas ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## 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 destas diretrizes.



## ANEXO

### DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

#### TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMO

#### PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES –

#### COM MESILATO DE IMATINIBE

### 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) (Steliarova-Foucher E, 2005). 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), de acordo com o grau de acometimento do sangue e da medula óssea (World Health Organization, 2008).

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 3-5 anos (4 casos por 100.000 indivíduos) (Howlader N, 2014). Historicamente relacionada a resultados inferiores, a LLA Philadelphia (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% - 5% dos casos de LLA em crianças e adolescentes (Rubnitz Je, 1997; Andolina Jr, 2015).

Sabe-se que há associação da doença com alterações genéticas adquiridas ainda intraútero, síndromes de instabilidade genética, exposição a derivados petroquímicos (como pesticidas) e a radiação ionizante (Lazarus Hm, 2011). Acredita-se que a LLA resulte de uma resposta anormal às infecções comuns, como, por exemplo, pelo *Influenza* vírus. As crianças mais suscetíveis seriam aquelas minimamente expostas às infecções durante os primeiros anos de vida e que são portadoras de clones pré-leucêmicos adquiridos (Inaba H, 2013).

Os principais sintomas da LLA são febre, sangramento, dor óssea, linfadenomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia. O hemograma evidencia leucocitose na maioria dos casos, sendo anemia e plaquetopenia achados comuns (Lanzkowsky P, 2016). Apesar de os protocolos atuais levarem à sobrevida em longo prazo acima de 90% nos pacientes de mais baixo risco, alguns subgrupos ainda

têm mau prognóstico (Biondi A, 2012). Antes da introdução dos Inibidores da Tirocína Quinase (ITQ), a sobrevivência em longo prazo dos pacientes pediátricos com LLA Ph+ tratados com ou sem transplante de medula óssea alogênico (Alo-TMO) era abaixo de 45% (Schultz Kr, 2014). Depois do sucesso no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), o imatinibe mostrou-se também eficaz no tratamento da LLA Ph+, tanto em adultos quanto em crianças.

## 2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente documento (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontram-se detalhadas no Anexo metodológico da DDT.

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

- C91.0 Leucemia linfoblástica aguda
- C83.5 Linfoma linfoblástico

## 4. DIAGNÓSTICO

Não é possível distinguir clinicamente a LLA Ph+ dos outros subtipos de LLA. Portanto, a abordagem diagnóstica é a mesma para todos os casos suspeitos de LLA (Figura 1). A avaliação morfológica do sangue e/ou da medula óssea é recomendada, já que a identificação de linfoblastos direciona a abordagem diagnóstica inicial.

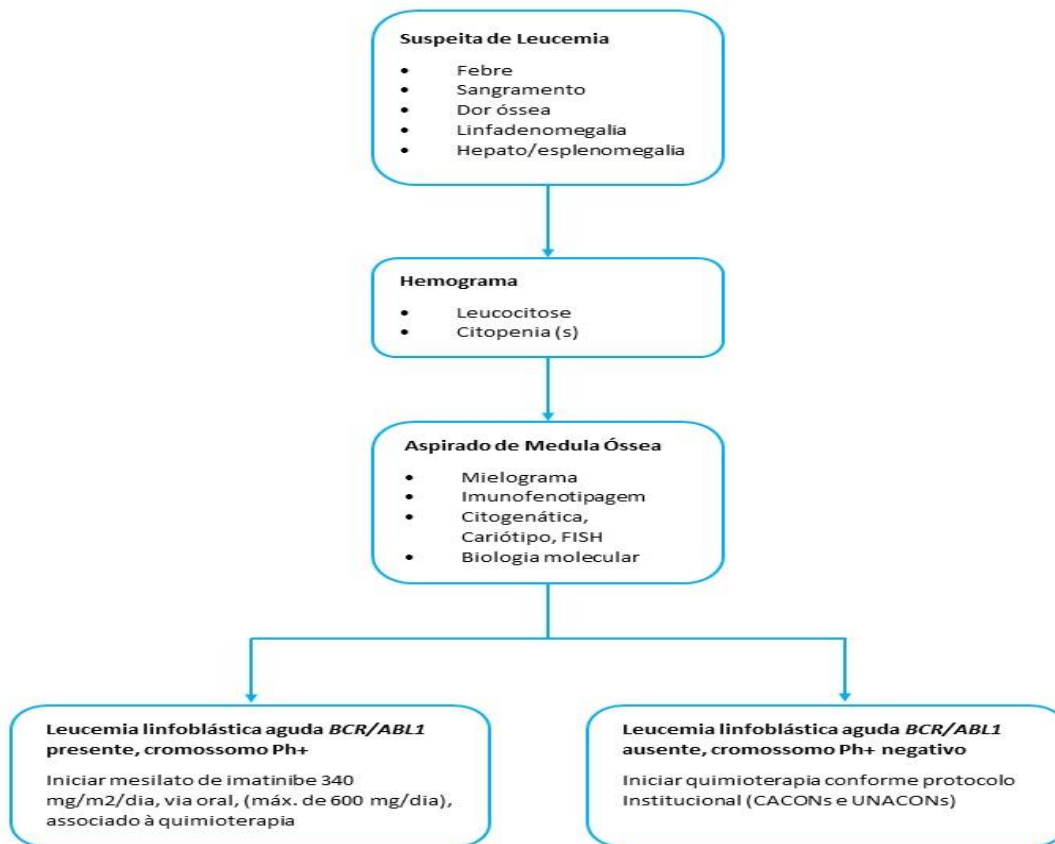
Em casos de aspirado seco, quando há impossibilidade de coletar medula óssea líquida, deve ser realizada biópsia de medula óssea com *imprint* (nome da técnica utilizada) do fragmento ósseo. Ao diagnóstico, mesmo em pacientes assintomáticos para o Sistema Nervoso Central (SNC), recomenda-se a avaliação do líquido por meio de citologia, com o objetivo de se descartar doença no SNC, o que pode mudar a conduta terapêutica (World Health Organization, 2008).



Os padrões morfológicos e citoquímico da LLA Ph+ não são específicos. O diagnóstico diferencial com outras neoplasias de morfologia semelhante e com precursores normais deve ser feito por imunofenotipagem, que mostra o perfil antigênico de precursores linfoides B com expressão aberrante na imensa maioria dos casos <sup>(Jaffe Es, 2011)</sup>. 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 Philadelphía, pode ser feita por meio do cariótipo ou por *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH).

Este 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 *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e a maioria das crianças com LLA Ph+ apresenta o BCR-ABL1 p190 kDa, menor que o BCR-ABL1 p210 kDa presente na LMC. Esta informação é essencial para a monitorização subsequente da presença de Doença Residual Mínima (DRM). Isto permite identificar a doença ativa em níveis submicroscópicos por meio do PCR e pode orientar a intensidade do tratamento <sup>(Biondi A, 2012)</sup>.

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



## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nestas DDT os pacientes com:

- ✓ idade inferior a 19 anos;
- ✓ diagnóstico inicial de LLA/LLb com a presença da t(9;22)(q34;q11.2) ou cromossomo Philadelphia ou rearranjo BCL-ABL1;
- ✓ LLA/LLb Ph+ em recidiva molecular, citogenética ou hematológica; e
- ✓ LLA/LLb Ph+ com resistência ou intolerância grau 3 ou 4 ao imatinibe.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos destas DDT os pacientes que não apresentarem o cromossoma Philadelphia ou transcrito BCR-ABL1 devidamente comprovado por exame genético ou molecular, respectivamente.

Em 2016, 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 tirosina-quinases (ABL1 e parceiros alternativos, ABL2, PDGFRB, NTRK3, TYK2, CSF1R e JAK2, por exemplo), CRLF2 ou o receptor de eritropoietina <sup>(Arber Da, 2016)</sup>. A abordagem desse subtipo de LLA não está contemplada neste documento.

## 7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

É recomendado o uso do imatinibe concomitante à quimioterapia como tratamento de primeira linha em crianças e adolescentes diagnosticadas com LLA Ph+ <sup>9</sup>.

O protocolo quimioterápico aplicado é definido por cada instituição. Os detalhes das fases de indução, consolidação, reindução, manutenção e profilaxia de recaída em SNC variam de acordo com cada protocolo. Os critérios para suspensão da terapia também são detalhados em cada esquema. Em crianças, preconiza-se a interrupção do ITQ junto com o término da fase de tratamento quimioterápico de manutenção oral, se em remissão molecular contínua, a critério médico <sup>10,13</sup>.

A realização de transplante autólogo de medula óssea (Alo-TMO) não é indicada para todas as crianças com LLA Ph+ em primeira remissão, tratadas com ITQ e quimioterapia. O Alo-TMO é reservado aos pacientes com resposta pobre ao tratamento (persistência de DRM) e para resgate de recaídas, ainda de acordo com a opinião especialistas <sup>10,14</sup>.

Com a hipótese de que o ITQ de segunda geração dasatinibe pudesse melhorar ainda mais o prognóstico da LLA Ph+, o *Children Oncology Group* (COG) estudou a associação do dasatinibe com quimioterapia intensa em primeira linha de tratamento, de formas intermitente ou contínua. Dessa forma, esta estratégia se mostrou preliminarmente segura e resultou em respostas mais intensas, embora ainda não existam dados publicados referentes à sobrevida. Esses resultados preliminares 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 convencional, 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 intensa <sup>15</sup>. Atualmente, não há dados disponíveis para a recomendação sobre uso de dasatinibe em primeira linha de tratamento para população pediátrica.

Em parte dos pacientes recaídos, a ausência de mutações no BCR-ABL1 mostra que vias alternativas também são importantes na leucemogênese da LLA Ph <sup>16</sup>. 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 terapêutica <sup>17</sup>.

## 8. EVENTOS ADVERSOS

### Imatinibe

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 impúberes.

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

**RAROS** (<5%): angioedema, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, desidratação, elevação das transferases/transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, derrame pleural, edema pulmonar, pneumonite, dispneia, edema pericárdico, dermatite exfoliativa, hemorragia/sangramento sem trombocitopenia de grau 3 ou 4 - incluindo o SNC, olho, pulmão e trato gastrointestinal, conjuntivite, borramento da visão, olho seco, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, ansiedade,

alteração do humor, infecções. De aparecimento mais tardio, destacam-se: hepatotoxicidade, toxicidade renal, insuficiência renal, rotura esplênica, artrite, osteonecrose, fraqueza muscular (descrita como temporária e nas extremidades inferiores), disfunção do ventrículo esquerdo (secundária a dano nos miócitos), trombose/tromboembolismo.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso do imatinibe devem ser valorizados e registrados, pois podem contribuir para uma subutilização deste medicamento. O emprego do imatinibe pode ser mantido na vigência de leve efeito adverso, desde que haja acompanhamento regular com o hematologista/oncologista pediátrico; 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 paciente.

## 9. MONITORAMENTO

Não se recomenda o monitoramento dos níveis séricos dos ITQs. O monitoramento plasmático de ITQs está bem estabelecido para a LMC. Os níveis recomendados são entre 1000-3000 ng/mL para imatinibe e entre 2,5-50 ng/mL para dasatinibe <sup>(Miura M, 2015)</sup>. O principal metabolizador hepático do imatinibe é a isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). De fato, a metabolização do imatinibe pelo CYP3A4 produz um metabólito com atividade semelhante à própria droga <sup>(Angelini S, 2013)</sup>.

O monitoramento de DRM deve ser realizada, segundo cronograma previsto por cada protocolo, para a identificação de pacientes que precisem intensificar a terapia por meio do Alo-TMO <sup>(Jeha S, 2014)</sup>. Quando a intenção é reduzir a intensidade do tratamento, o ideal é utilizar como parâmetro o método mais sensível para se detectar 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<sup>-6</sup>) <sup>(Schrappe M, 2014)</sup>.

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

- ✓ hemograma com contagem das plaquetas;
- ✓ sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- ✓ dosagem sérica das aminotransferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), fosfatase alcalina e LDH;
- ✓ dosagem de ureia e creatinina;
- ✓ dosagem dos íons sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- ✓ dosagem do ácido úrico;

- ✓ estudo da coagulação sanguínea;
- ✓ exame protoparasitológico e de urina;
- ✓ eletrocardiograma ou ecocardiograma; e
- ✓ radiografia simples de tórax em PA e perfil.

Para o monitoramento laboratorial, devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolo utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, dos achados citogenéticos e determinação quantitativa da DRM na medula óssea. Controles periódicos do líquido serão realizados por ocasião das injeções intratecais. O uso concomitante do imatinibe com outros medicamentos – principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepato e nefrotoxicidade – deve ser cuidadoso e rigorosamente monitorado. Deve-se buscar exaustivamente possíveis interações de quaisquer medicamentos a serem administrados concomitantemente ao Imatinibe.

Não se recomenda a prescrição concomitante de medicamentos que utilizam as enzimas CYP para seu metabolismo (por ex. paracetamol, warfarina, derivados azólicos [itraconazol, fluconazol] etc.).

## 10. GESTÃO E CONTROLE

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

Doentes com menos de 19 anos e diagnóstico de LLA devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial. A Portaria Nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 <sup>(Brasil. Ministério Da Saúde, 2014)</sup>, redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação desses estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Nessa portaria, é possível a verificação de toda a terminologia relacionada a Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de assistência especializada em oncologia (CACON), bem como a necessidade de que essas unidades sejam especializadas em hematologia e oncologia pediátrica para atenderem a esse documento. 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 dos doentes, 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); 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 capacidade funcional (escala de Zubrod); compatibilidade da cobrança com os serviços executados; abrangência e integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

**NOTA 1** - Exceto pelo mesilato de imatinibe, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

**NOTA 2** - O mesilato de imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e dispensado aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.

**NOTA 3** – Em caso de 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 Procedimento Ambulatorial (APAC) para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda: 03.04.07.001-7 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 1ª linha; 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).

**Quadro 1.** Códigos de procedimentos conforme tabela unificada

<b>Código procedimento</b>	<b>Descrição</b>
03.04.07.001-7	Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 1ª linha
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)
03.04.07.003-3	Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 4ª linha (terceira recidiva)

## 2. Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento mesilato de imatinibe orientado nestas DDT.

## 3. REFERÊNCIAS

1. Steliarova-Foucher E SC, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67.
2. World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic 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). *Internat Agency for Research on Cancer*. 2008.
3. Howlader N AS, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5).
4. Andolina JR. BCR/ABL1 Kinase Domain Mutation Monitoring: Could Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Benefit As Well? *Acta haematologica*. 2015;134(2):69-70.
5. Rubnitz JE PC. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist*. 1997;2(6):374-80.



6. Lazarus HM. Adult acute lymphocytic leukemia. In: Advani AS, editor. Adult acute lymphocytic leukemia: Springer Science+ Business Media, LLC; 2011.
7. Inaba H GM, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
8. Lanzkowsky P LJ, Fish JD, Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. In: Lanzkowsky P LJMFD, editor.: Academic Press;; 2016.
9. Biondi A SM, De Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V, Pieters R, Stary J, Escherich G, Campbell M, Li CK. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *The lancet oncology*. 2012;13(9):936-45.
10. Schultz KR CA, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, Zheng HW, Davies SM, Gaynon PS. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467-71.
11. Arber DA OA, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;217:2391–405.
12. Jaffe ES HN, Vardiman JW, Campo E, Arber DA. Hematopathology. Saunders. 2011:221-46.
13. Bernt KM HS. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in oncology*. 2014;4.
14. Jeha S CSE, Pei D, Sandlund JT, Rubnitz JE, Howard SC, Inaba H, Bhojwani D, Metzger ML, Cheng C, Choi JK. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2014;120(10):1514-9.
15. Slayton WB SK, Jones T, Raetz E, Devidas M, Pulsipher MA, Loh M, Chang BH, Carroll WL, Borowitz MJ, Silverman LB. 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.
16. Chang BH WS, Stork L, Hunger SP, Carroll WL, Camitta BM, Winick NJ, Druker BJ, Schultz KR. Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph+ ALL: a Children's Oncology Group (COG) study. *British journal of haematology*. 2012;157(4):507-10.
17. Molinos-Quintana A AV, Montero I, Pérez-de Soto C, García-Lozano R, Pérez-Simón JA, Pérez-Hurtado JM. Emerging BCR/ABL1 mutations under treatment with tyrosine kinase inhibitors in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Acta haematologica*. 2015;134(2):71-5.
18. Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;38(5):645-54.
19. Angelini S SS, Ravegnini G, Barnett M, Turrini E, Thornquist M, Pane F, Hughes TP, White DL, Radich J, Kim DW, Saglio G, Cilloni D, Iacobucci I, Perini G, Woodman R, Cantelli-Forti G, Baccarani M, Hrelia P, Martinelli G. Association between imatinib transporters and metabolizing enzymes genotype and response in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients receiving imatinib therapy. *Haematologica*. 2013;98(2):193-200.

20. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *ASH Education Program Book*. 2014:244–9

21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 140, De 27 De Fevereiro De 2014. In: *Secretaria de Atenção à Saúde*, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

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 Linfoblástica Aguda 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, devo avisar imediatamente o médico;
- interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo, anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitérmicos, 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;
- contraindicado 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 secretarias 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: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento do mesilato de imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

## APÊNDICE A- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

### 1) Metodologia

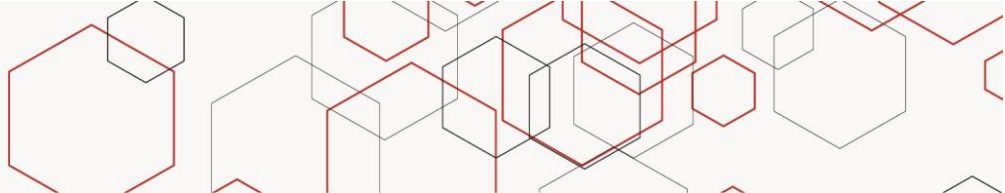
Com a presença de quatro membros do Grupo Elaborador (2 especialistas e 2 metodologistas) e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário 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 nº 375, de 10 de novembro de 2009 (Brasil. Ministério Da Saúde, 2009), que define o roteiro para elaboração das DDT, definindo-se as seções do documento.

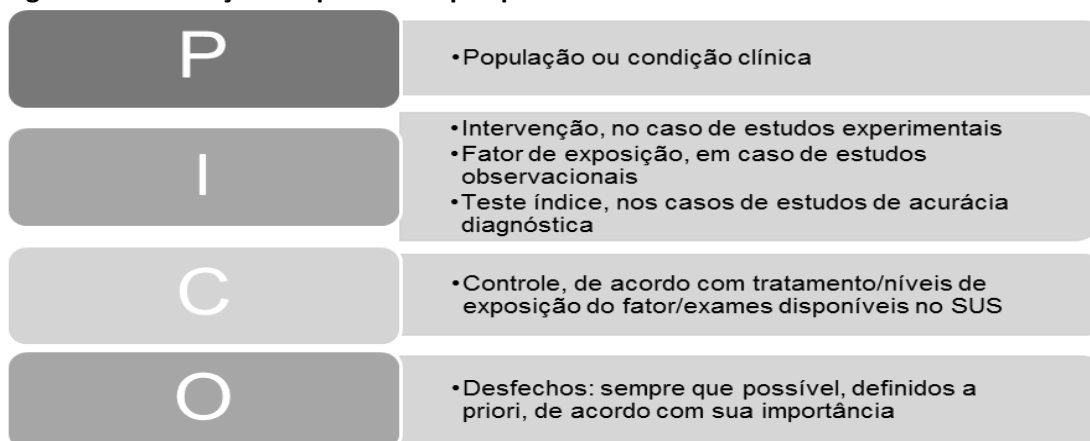
Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema da presente DDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, 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.1– Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.**



Ao final dessa dinâmica, duas questões de pesquisa foram definidas para a presente DDT (Quadro A.1).

**Quadro A.1 – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador das 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 incorporação.

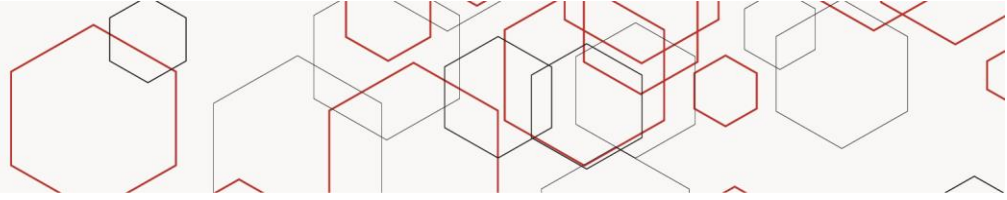
As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecida 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, checou-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) (Shea Bj *et al.*, 2017), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (Higgins Jpt e Green S, 2011), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (Wells G, 2013) e os estudos de acurácia diagnóstica pelo Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) (Whiting Pf *et al.*, 2011). 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.

## 2) 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 de medula óssea 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 publicações (Ottmann *et al.*, 2007; Sakamaki *et al.*, 2009; Lilly *et al.*, 2010; Zwaan *et al.*, 2010; Zwaan *et al.*, 2012; Zwaan *et al.*, 2013), 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. (Zwaan *et al.*, 2010; Zwaan *et al.*, 2012; Zwaan *et al.*, 2013) e três estudos em adultos (Ottmann *et al.*, 2007; Sakamaki *et al.*, 2009; Lilly *et al.*, 2010).

#### 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 (Lilly et al., 2010)	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 (Ottmann et al., 2007)	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 (Sakamaki et al., 2009)	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 (Zwaan et al., 2010; Zwaan et al., 2012; Zwaan et al., 2013)*	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 <sup>2</sup> e aumento de dose baseada na tolerabilidade e resposta individual até 120mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>(Lilly et al., 2010)</sup>	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 <sup>(Ottmann et al., 2007)</sup>	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 <sup>(Sakamaki et al., 2009)</sup>	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 <sup>(Zwaan et al., 2010; Zwaan et al., 2012; Zwaan et al., 2013)*</sup>	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 refratariedade	ou 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 <sup>(Lilly et al., 2010)</sup>	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 <sup>(Ottmann et al., 2007)</sup>	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 <sup>(Sakamaki et al., 2009)</sup>	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 <sup>(Zwaan et al., 2010; Zwaan et al., 2012; Zwaan et al., 2013)*</sup>	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 <small>(Lilly et al., 2010)</small>		Ottmann et al. 2007 <small>(Ottmann et al., 2007)</small>	Sakamaki et al. 2009 <small>(Sakamaki et al., 2009)</small>	Zwaan et al. 2013 <small>(Zwaan et al., 2010; Zwaan et al., 2012; Zwaan et al., 2013)*</small>
	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

### **1) 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<sup>(Chang Bh, 2012; Aoe M, 2014)</sup>. 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 pacientes<sup>(Talpaz M, 2006)</sup>.

### **2) 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 <sup>(Aoe M, 2014)</sup>	Série de casos	Avaliar as mutações ABL kinase e o uso apropriado de iTK e transplante de medula em população pediátrica com LLA Ph+.	População pediátrica com LLA Ph+ que recebeu tratamento com imatinibe e transplante de medula óssea, que apresentou mutação ABL quinase ao diagnóstico de LLA Ph+.	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 <sup>(Chang Bh, 2012)</sup>	Série de casos	Relatar duas mutações que ocorreram em crianças participantes do estudo AALL0031, que utilizou imatinibe 340mg/m <sup>2</sup> /dia com quimioterapia intensiva, por mais de um ano.	Caso 1 – Adulto jovem de 23 anos de idade, com células brancas de 117 × 10 <sup>9</sup> células/L tratado por indução com vincristina, asparginase, 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 informa que o paciente tinha mais	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 <sup>(Talpaz M, 2006)</sup>	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-ABL		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).



## 1. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

### 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.

### Consulta pública

### Referências bibliográficas

ANDOLINA JR. BCR/ABL1 Kinase Domain Mutation Monitoring: Could Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Benefit As Well? **Acta haematologica**, v. 134, n. 2, p. 69-70, 2015.

ANGELINI S, S. S., RAVEGNINI G, BARNETT M, TURRINI E, THORNQUIST M, PANE F, HUGHES TP, WHITE DL, RADICH J, KIM DW, SAGLIO G, CILLONI D, IACOBUCCI I, PERINI G, WOODMAN R, CANTELLI-FORTI G, BACCARANI M, HRELIA P, MARTINELLI G. Association between imatinib transporters and metabolizing enzymes genotype and response in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients receiving imatinib therapy. **Haematologica**, v. 98, n. 2, p. 193-200, 2013.

AOE M, S. A., MURAOKA M, WASHIO K, NAKAMURA Y, TAKAHASHI T, IMADA M, WATANABE T, OKADA K, NISHIUCHI R, MIYAMURA T. BL kinase mutation and relapse in 4 pediatric Philadelphia



chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cases. **International journal of hematology**, v. 99, n. 5, p. 609-615, 2014.

ARBER DA, O. A., HASSERJIAN R, THIELE J, BOROWITZ MJ, LE BEAU MM, BLOOMFIELD CD, CAZZOLA M, VARDIMAN JW. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 217, p. 2391–2405, 2016.

BIONDI A, S. M., DE LORENZO P, CASTOR A, LUCCHINI G, GANDEMER V, PIETERS R, STARY J, ESCHERICH G, CAMPBELL M, LI CK. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. . **The lancet oncology**, v. 13, n. 9, p. 936-45, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº375, 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.** MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasília 2009.

\_\_\_\_\_. **Portaria Nº 140, De 27 De Fevereiro De 2014.** SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Brasília: Ministério da Saúde 2014.

CHANG BH, W. S., STORK L, HUNGER SP, CARROLL WL, CAMITTA BM, WINICK NJ, DRUKER BJ, SCHULTZ KR. Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph+ ALL: a Children's Oncology Group (COG) study. **British journal of haematology**, v. 157, n. 4, p. 507-510, 2012.

HIGGINS JPT; GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **The Cochrane Collaboration**, 2011.

HOWLADER N, A. S., LI CI, CHEN VW, CLARKE CA, RIES LA, CRONIN KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 5, 2014.

INABA H, G. M., MULLIGHAN CG. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 381, n. 9881, p. 1943-55, 2013.

JAFFE ES, H. N., VARDIMAN JW, CAMPO E, ARBER DA. Hematopathology. **Saunders**, p. 221-246, 2011.

JEHA S, C. S. E., PEI D, SANDLUND JT, RUBNITZ JE, HOWARD SC, INABA H, BHOJWANI D, METZGER ML, CHENG C, CHOI JK. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1514-9, 2014.

LANZKOWSKY P, L. J., FISH JD,. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. In: LANZKOWSKY P, L. J. M. F. J. D. (Ed.): Academic Press;, 2016.



LAZARUS HM. Adult acute lymphocytic leukemia. In: ADVANI AS (Ed.). **Adult acute lymphocytic leukemia**: Springer Science+ Business Media, LLC, 2011.

LILLY, M. B. 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. **American Journal of Hematology**, v. 85, n. 3, p. 164-170, March 2010. ISSN 0361-8609 1096-8652 (electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131302> >.

MIURA M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 38, n. 5, p. 645-54, 2015.

OTTMANN, O. 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**, v. 110, n. 7, p. 2309-15, Oct 01 2007. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking).

RUBNITZ JE, P. C. Childhood acute lymphoblastic leukemia. **The Oncologist**, v. 2, n. 6, p. 374-80, 1997.

SAKAMAKI, H. et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. **International Journal of Hematology**, v. 89, n. 3, p. 332-341, April 2009. ISSN 0925-5710. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19263190> >.

SCHRAPPE M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. **ASH Education Program Book**, p. 244–249 2014.

SCHULTZ KR, C. A., HEEREMA NA, BOWMAN WP, ALEDO A, SLAYTON WB, SATHER H, DEVIDAS M, ZHENG HW, DAVIES SM, GAYNON PS. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. **Leukemia**, v. 28, n. 7, p. 1467-71, 2014.

SHEA BJ et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **Bmj**, v. 358, p. j4008, 2017.

STELIAROVA-FOUCHER E, S. C., LACOUR B, KAATSCH P. . International classification of childhood cancer. **Cancer**, v. 103, n. 7, p. 1457-67, 2005.

TALPAZ M, S. N., KANTARJIAN H, DONATO N, NICOLL J, PAQUETTE R, CORTES J, O'BRIEN S, NICAISE C, BLEICKARDT E, BLACKWOOD-CHIRCHIR MA. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 24, p. 2531-41, 2006.



WELLS G, S. B., O'CONNELL 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. Disponível em: < [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) >.

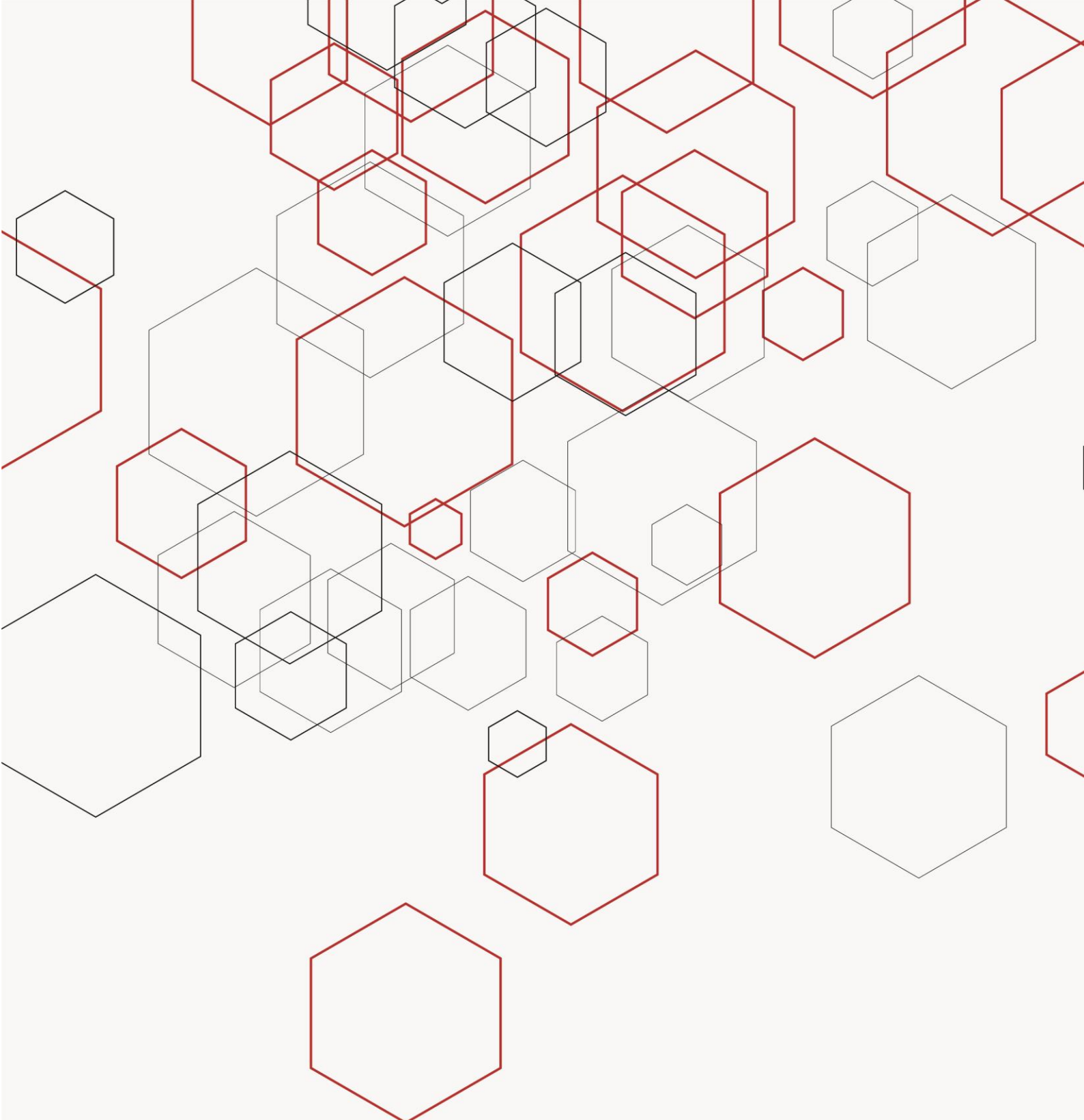
WHITING PF et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of internal medicine**, v. 155, n. 8, p. 529-36, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO classification of tumours of haematopoietic 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). **Internat. Agency for Research on Cancer**, 2008.

ZWAAN, C. M. 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**, v. 116:21., 19 Nov 2010. ISSN 0006-4971.

ZWAAN, C. M. 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**, v. 31, n. 19, p. 2460-8, Jul 01 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking).

ZWAAN, M. 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. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30:15 SUPPL. 1., 20 May 2012. ISSN 0732-183X.



**Conitec**

Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL