

Relatório de **recomendação**

Dezembro/2020

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Leucemia Mieloide Crônica 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

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas -
Leucemia Mieloide Crônica de
crianças e adolescentes

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 - 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) 3315-2848

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

CONTEXTO

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 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica de crianças e adolescentes – trata-se da atualização da Portaria SAS/MS nº 114, de 10 de fevereiro de 2012.

Assim, a proposta de elaboração do protocolo foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 93ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto. O protocolo 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 deste protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada à translocação cromossômica 9;22, que resulta na formação do cromossoma Philadelphia^(R., 2013). A translocação do cromossoma 9 conduz à fusão entre a porção do gene BCR do cromossoma 22 e o segmento do gene ABL do cromossoma 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova fosfoproteína com elevada atividade tirosina quinase, responsável pela etiopatogenia da LMC^(R., 2013). A LMC tipicamente progride em três fases: Fase Crônica (FC), Fase de Transformação (FT) ou acelerada e uma fase terminal denominada Fase Blástica (FB) ou aguda.

Em crianças, a LMC é de ocorrência rara, representando menos do que 10% de todos os casos de LMC e menos de 3% de todas as leucemias na infância, com 0,7 casos/milhão/ano, na faixa etária entre 1 a 14 anos de idade². Essa incidência aumenta para 1,2/milhão/ano na adolescência^(Suttorp e Millot, 2010). O diagnóstico é geralmente feito na idade entre 11 e 12 anos (variação de 1 a 18 anos), sendo que 10% dos casos se encontram em fase avançada^(Suttorp e Millot, 2010). Por causa da baixa incidência e das escassas publicações sobre LMC em crianças e adolescentes, a prática assistencial para o controle da LMC nesses grupos etários não está tão bem estabelecida como para os adultos. Entretanto, já existem diferenças entre pacientes adultos e aqueles em fase de crescimento, diferenças estas que podem afetar a evolução da LMC, a resposta ao tratamento e os efeitos adversos provocados pelas diversas terapias. A proporção de pacientes pediátricos diagnosticados em fase avançada da doença (fases de transformação e blástica) é maior do que nos adultos^(Hijiya et al., 2016).

Após a introdução do Inibidor da Tirosina Quinase (ITQ), mesilato de imatinibe, há aproximadamente 15 anos, o tratamento da LMC mudou consideravelmente. Quanto ao surgimento de novos fármacos desta mesma classe, o dasatinibe tem se mostrado bem tolerado pelos adultos. A indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-AL), único tratamento estabelecido como curativo, é agora postergada pela

possibilidade terapêutica com os ITQs^(Aplenc, Blaney, Strauss, Balis, Shusterman, Ingle, Agrawal, Sun, Wright e Adamson, 2011; Zwaan *et al.*, 2013; Hijjiya *et al.*, 2016; Gore *et al.*, 2017). Isto é benéfico, pois nem todos os pacientes dispõem de doadores ou critérios para indicação do TCTH-AL, por exemplo, ter atingido resposta molecular maior com os ITQs.

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, tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no ANEXO metodológico da PCDT.

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

- C92.1 Leucemia mieloide crônica

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LMC é dado mediante a anamnese, exame físico, hemograma, plaquetometria, mielograma ou biópsia de medula óssea e exame de citogenética positivo para o cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o proto-oncogene BCR-ABL. Os achados clínicos e laboratoriais caracterizam as fases evolutivas.

4.1 Classificação diagnóstica da Organização Mundial da Saúde (OMS) para leucemia mieloide crônica:

Atualmente, a classificação das neoplasias mieloides e leucemias agudas da OMS⁷⁻⁹ é o critério mais aceito para o diagnóstico e classificação da LMC. De acordo com essa classificação

diagnóstica, a caracterização das fases deve apresentar os seguintes achados:

4.1.1 Fase Crônica (FC)

A LMC-FC apresenta-se com leucocitose ($12-1.000 \times 10^9/L$, com mediana de $100 \times 10^9/L$). Não há displasia significativa da medula óssea. Os blastos geralmente estão abaixo de 2% da leucometria global. A basofilia absoluta está presente e a eosinofilia é comum. A monocitose absoluta pode estar presente, porém, com os monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, em que pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica. A plaquetometria varia entre normal e valores acima de $1.000 \times 10^9/L$. A trombocitopenia não é comum.

Na biópsia de medula óssea, a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico. Os blastos estão, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea na FC. Quando esse valor está em 10% ou mais, há um indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, entre 40% e 50% dos pacientes apresentam moderada à intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra como moderada a marca da fibrose reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, o que é correlacionado ao número aumentado de megacariócitos, ao aumento do volume do baço e a um pior prognóstico.

4.1.2 Fase de Transformação (FT)

A LMC na FT é diagnosticada por:

- 1) aumento persistente da leucometria ($> 10 \times 10^9/L$) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia;
- 2) trombocitose ($> 1000 \times 10^9/L$) não responsiva à terapia;
- 3) trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9/L$) e não relacionada à terapia;
- 4) evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica;
- 5) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico;
- 6) 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;
- 7) anormalidades cromossômicas adicionais ao diagnóstico nas células Ph+ (duplo Ph,

trissomia 8, isocromossomo17q, trissomia 19), cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2; e

8) qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia. A LMC-FT normalmente se apresenta com resistência à terapia convencional. Os critérios 1 a 4 estão mais associados à transição de FC para a FT, enquanto os critérios 5 e 6 são mais indicativos de uma transição entre a FT e a FB. Embora modificações e novas sugestões desses critérios venham sendo sugeridos, recomenda-se que sejam considerados como progressão de doença).

4.1.3 Fase Blástica (FB)

A LMC-FB é diagnosticada quando:

- 1) a quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou forem encontradas $\geq 20\%$ das células nucleadas da medula óssea; ou
- 2) quando há proliferação blástica extramedular.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

- ✓ idade inferior a 19 anos;
- ✓ diagnóstico confirmado de LMC em qualquer das três fases, por hemograma e mielograma ou biópsia de medula óssea;
- ✓ exame de citogenética (determinação de cariótipo) positivo para o cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL;
- ✓ exame de beta-hCG negativo na suspeita de gravidez;
- ✓ estar em primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) após TCTH-AL.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos destas PCDT os pacientes que apresentarem resultado negativo para o cromossoma Philadelphia no exame de citogenética e seu correspondente BCR-ABL em exame de biologia molecular.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

7.1 Tratamento de primeira linha

O mesilato de imatinibe mudou substancialmente o tratamento da LMC do adulto, eliminando a indicação de TCTH-AL para muitos pacientes em fase crônica. Porém, como o transplante é mais bem tolerado nas crianças e nos adolescentes, a decisão de tratar com ITQs ou TCTH-AL ainda é controversa^(Andolina et al., 2012). Os estudos com crianças ainda são escassos, mas a análise dos dados padronizados pelo *European Leukaemia Net* (ELN), colhidos nos últimos anos sobre o uso dos ITQs em adultos, estabeleceu a melhor forma de conduzir o tratamento das três fases na LMC, segundo os exames citogenéticos e a monitoração molecular dos transcritos BCR-ABL^(Baccarani et al., 2013; De La Fuente et al., 2014). Até o momento, o mesilato de imatinibe é a terapêutica de escolha para o início do tratamento da LMC na população pediátrica, e a sua interrupção, fora de estudos clínicos, não é recomendada^(Suttorp e Millot, 2010). A recaída da LMC traz um mau prognóstico e novos antileucêmicos fazem-se necessários para essa população de pacientes^(Suttorp e Millot, 2010; Zwaan et al., 2013).

7.1.1 Esquema de administração e doses do mesilato de imatinibe

Após controle hematológico, com o uso da hidroxiureia, por via oral, na dose de 30 a 40mg/kg/dia, com ajustes da dose de acordo com a redução da leucometria global para aproximadamente 20.000/mm³, indica-se o mesilato de imatinibe como primeira linha de tratamento, nas seguintes posologias:

- ✓ Fase Crônica (FC): 260 a 300 mg/m² (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 400 mg), por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.

- ✓ Fase de Transformação (FT): 400 mg/m² (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 600 mg), por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.
- ✓ Fase Blástica (FB): 500 mg/m² (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 800 mg quando não associado à quimioterapia endovenosa), por via oral, uma vez ao dia e após a maior refeição do dia.

O comprimido de mesilato de imatinibe pode ser dissolvido em água ou suco de maçã, usando 50 ml do líquido para 100 mg do comprimido ou 200 ml do líquido para 400 mg do comprimido. O resíduo do copo deve ser lavado e ingerido imediatamente. Para crianças com menos de 3 anos, recomenda-se oferecer pelo menos 120 ml de água ou alimento, para evitar irritação esofágica.

7.2 Tratamento enquanto aguarda transplante de medula óssea.

O tratamento da criança ou adolescente com LMC-FC com hidroxiureia seguido por alfainterferona com ou sem citosina arabinosídeo é considerado hoje terceira linha para o tratamento da LMC em crianças e adolescentes, que apresentam falha, progressão ou intolerância grau 3 ou 4 ao mesilato de imatinibe e ao dasatinibe e enquanto aguardam o TCTH-AL. Seu uso promove 58% de Remissão Hematológica Completa (RHC), 50% de Remissão Citogenética Major (RCM), 14% de Remissão Citogenética Completa (RCC) e 60% de Sobrevida Global (SG) em 8 anos ².

7.2.1 Esquema de administração e doses da alfainterferona e citarabina

Alfainterferona 2B (IFN- α 2B) 2.500.000 a 5.000.000 UI/m²/dia, por via subcutânea (SC), isolada ou associada à citarabina 20mg/m²/dia, por via SC, durante 10 dias a cada mês (D1 a D10 mensalmente).

7.3 Tratamento nos casos especiais

7.3.1 ITQs e gravidez

Estudos em humanos são limitados, porém, pesquisas em animais sugerem que a dose padrão do mesilato de imatinibe não prejudica a fertilidade do adulto masculino ou do adulto

feminino que utilizam esse medicamento na época da concepção. Crianças nascidas de pais sob tratamento com mesilato de imatinibe nascem saudáveis e, com isso, não há necessidade de aconselhamento ou de descontinuação do seu tratamento. Entretanto, para crianças nascidas de mulheres expostas ao mesilato de imatinibe no primeiro trimestre de gravidez, os resultados são menos encorajadores, já que há relatos de anormalidades congênitas, especialmente nos rins, esqueleto, coração, cérebro e intestino^{11, 13}.

Recomenda-se a substituição do ITQ pela alfainterferona (IFN- α) para mulheres com Resposta Molecular Maior (RMM) prolongada; nos casos com resposta molecular inferior, a gravidez deve ser adiada ou o ITQ deve ser substituído pela IFN- α no primeiro trimestre e novamente administrado no segundo ou terceiro trimestre de gestação.

8. INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O TCTH-AL continua sendo o único tratamento curativo da LMC e as evidências que avaliaram os ITQs com essa finalidade não permitem demonstrar o efeito de cura com seu uso. Entretanto, nem todos os pacientes dispõem de doadores ou critérios para indicação do TCTH-AL, como por exemplo, ter atingido resposta molecular maior com os ITQs.

9. EVENTOS ADVERSOS

A toxicidade ao mesilato de imatinibe é comum e os efeitos adversos ocorrem com a mesma ou menor frequência em crianças e adolescentes, embora menos severamente neles do que nos adultos.

Os efeitos adversos mais frequentes são neutropenia e eventos musculoesqueléticos¹⁴. Mielosupressão ocorre em cerca de 25% dos pacientes em FC, especialmente nas primeiras 6 semanas, sendo esta taxa mais elevada do que nos adultos. Em termos de citopenias, 27%, 5% e 2,5% desenvolvem grau 3 ou 4 de neutropenia, trombocitopenia e anemia, respectivamente. Os sintomas gastrointestinais são comuns, principalmente náusea, nas primeiras semanas de tratamento. A biodisponibilidade do imatinibe não é significativamente afetada pela alimentação, a não ser pelo suco de toranja.

Efeitos adversos frequentes são edema, retenção de fluido, câibras (em mãos, pés, panturrilhas e coxas), dor óssea (que afeta 10% das crianças), erupções cutâneas (considerando prurido e lesões maculopapulosas), diarreia, letargia e ganho de peso.

Efeitos adversos menos frequentes compreendem alteração das provas de função hepática e do metabolismo ósseo, retardo do crescimento e possível cardiotoxicidade (efeito observado em modelo animal, secundário a dano nos miócitos)^{2, 3, 10, 11, 15, 16}.

Em caso de crianças com esqueleto ainda em formação e em uso prolongado de ITQs, tem-se observado retardo na velocidade do crescimento. Crianças na fase pré-puberal são afetadas mais significativamente, e supõe-se que o eixo hormônio do crescimento-fator de crescimento ligado à insulina-1 (IGF-1) é afetado pelos ITQs. Entretanto, não foram mostradas segurança e eficácia no tratamento com hormônio de crescimento ou IGF-1 recombinante na deficiência daqueles hormônios. Esquemas de tratamento intermitente com o mesilato de imatinibe podem ser uma estratégia para evitar efeitos adversos nos pacientes pediátricos que mantêm remissão molecular sustentada; entretanto, mais estudos são necessários para definir esse procedimento, comparado com o uso contínuo do ITQ.

A indicação da IFN- α isolada ou associada à citarabina em baixa dose deve ser bem avaliada pelo potencial da sua toxicidade. Os efeitos adversos mais frequentes na criança são: anorexia, febre, disfunção hepática, síndrome gripal, sintomas neurológicos ou psiquiátricos e alterações dermatológicas. Menos frequentemente, mas com toxicidade mais grave, incluem-se trombocitopenia, hipotireoidismo, anemia hemolítica e lúpus eritematoso sistêmico. A tolerância e a adesão podem ser melhoradas com o início gradativo da IFN- α , administrada à noite antes de dormir e uso de paracetamol para minimizar o estado de síndrome gripal¹⁷.

9.1. Monitoramento dos efeitos adversos

O monitoramento da toxicidade dos tratamentos deve considerar^(Aplenc, Blaney, Strauss, Balis, Shusterman, Ingle, Agrawal, Sun, Wright e Adamson, 2011; Hijjiya *et al.*, 2016; Pallera *et al.*, 2016).

- ✓ Medida do peso e altura a cada visita, com observação da velocidade do crescimento. Considerar cintilografia óssea ou densitometria óssea. Se houver evidência de um padrão anormal do crescimento, a criança deve ser encaminhada para avaliação endocrinológica.
- ✓ Estadiamento *Tanner* a cada visita. Análise das gonadotropinas e dos

esteroides sexuais. Havendo evidência de atraso puberal, a criança deve ser encaminhada para avaliação e conduta endocrinológica.

- ✓ Dosagem dos hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre), 4 a 6 semanas após iniciar o ITQs e mantendo monitoramento anual.
- ✓ Aconselhamento sobre reprodução para jovens mulheres em idade fértil.
- ✓ Eletrocardiograma e ecocardiograma anual.

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.

Pacientes com menos de 19 anos e diagnóstico de LMC 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, 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). Na referida portaria, é possível a verificação de toda a terminologia relacionada às Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e aos 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 protocolo.

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 consulta às unidades e centros de oncologia participantes do Instituto Nacional do Câncer (INCA) podem ser realizadas por meio do sítio eletrônico: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus>. Neste

link, o interessado pode acessar as unidades e centros especializados em oncologia em qualquer uma das Unidades Federativas (UF).

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); 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); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - Exceto pelo mesilato de imatinibe, o Ministério da Saúde (MS) e as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) 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 adquirido pelo MS e dispensado aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das SES, não podendo, assim, ser autorizado via Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC), quando o seu uso é isolado. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada.

NOTA 3 – Em caso de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em fase blástica (FB), o uso do mesilato de imatinibe pode ser associado a outros antineoplásicos e, assim, o fornecimento do mesilato de imatinibe pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a LMC:

Quadro 1. Códigos de procedimentos conforme tabela unificada

Código procedimento	Descrição
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)

11. 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 preconizado neste protocolo.

12. REFERÊNCIAS

1. R. H. Hematology - Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2013.
2. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2010;2010:368-76.
3. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. Blood. 2016;127(4):392-9.
4. Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, Balis FM, Shusterman S, Ingle AM, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of

- Clinical Oncology. 2011;29(7):839-44.
5. Gore L, Kearns P, Lee ML, Souza CAD, Bertrand Y, Hijiya N, et al. Phase II trial of dasatinib (DAS) in pediatric patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):10511-.
 6. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, van der Velden VH, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2460-8.
 7. al. SSHCEHNLe. WHO classification of Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. . 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
 8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
 9. Wang W, Cortes JE, Lin P, Beaty MW, Ai D, Amin HM, et al. Clinical and prognostic significance of 3q26.2 and other chromosome 3 abnormalities in CML in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2015;126(14):1699-706.
 10. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012;119(8):1821-30.
 11. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *British journal of haematology*. 2014;167(1):33-47.
 12. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
 13. Pallera A, Altman JK, Berman E, Abboud CN, Bhatnagar B, Curtin P, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2016;14(12):1505-12.
 14. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(20):2827-32.
 15. Narayanan KR, Bansal D, Walia R, Sachdeva N, Bhansali A, Varma N, et al. Growth failure in children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1

axis. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(7):1148-53.

16. Ulmer A, Tabea Tauer J, Glauche I, Jung R, Suttorp M. TK inhibitor treatment disrupts growth hormone axis: clinical observations in children with CML and experimental data from a juvenile animal model. *Klinische Padiatrie*. 2013;225(3):120-6.

17. Altman AJ. Chronic Leukemias of Childhood. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. 3rd ed 1997. p. 483.

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 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 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;
- 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: 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.

1) Metodologia

Com a presença de cinco membros do Grupo Elaborador, sendo 2 especialistas e 2 metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo do PCDT 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 da PCDT foi estabelecida com base na Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 (Brasil. Ministério Da Saúde, 2009), que define o roteiro para elaboração de PCDTs, definindo-se as seções do documento.

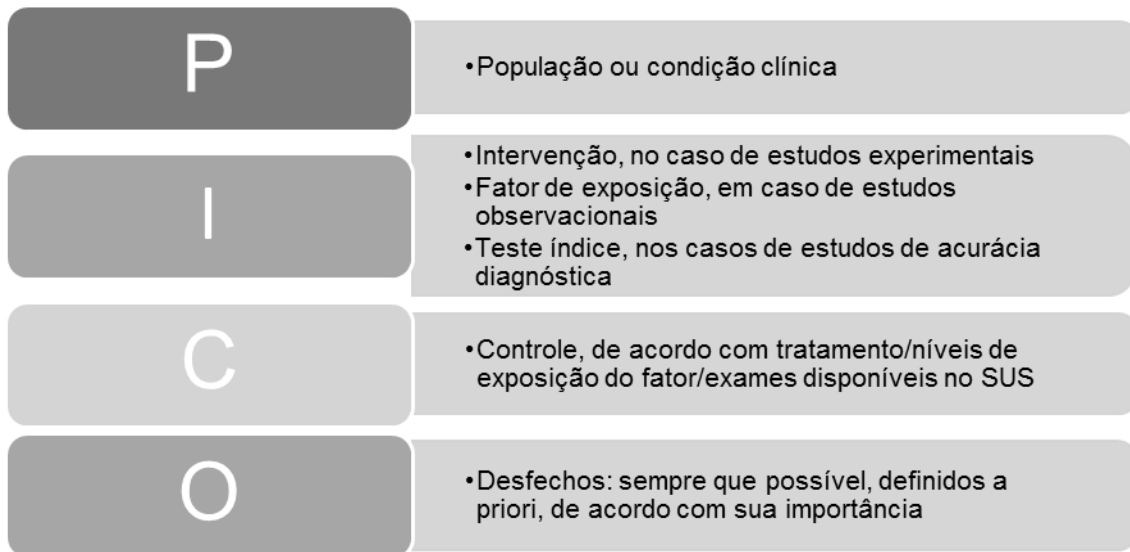
Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema da presente PCDT 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 (SUS) 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 PCDT (Quadro A.1).

Quadro A.1 – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do PCDT.

Número	Descrição	Seção
1	Qual a segurança e eficácia do dasatinibe em casos de resistência/refratariedade do imatinibe (fases crônica, de transformação e aguda)?	Tratamento
2	Qual a evidência do imatinibe na cura da LMC de crianças e adolescentes?	Tratamento
3	Qual a eficácia do dasatinibe como primeira linha de tratamento na LMC de crianças e adolescentes?	Tratamento
4	Quais são os critérios de resposta terapêutica ao imatinibe?	Monitoramento

LMC: leucemia mieloide crônica.

As perguntas de pesquisa serviram para dar subsídio à escrita do texto. O dasatinibe, apesar de avaliado nesse protocolo, 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. Para os pacientes adultos com LMC, o tratamento com dasatinibe é fornecido, seguindo a Portaria SAS/MS nº 1.219 - 04/11/2013.

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após a 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 na PCDT. 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, para complementar o corpo das evidências, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais 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 significantes 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 PCDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente ao longo do Anexo.

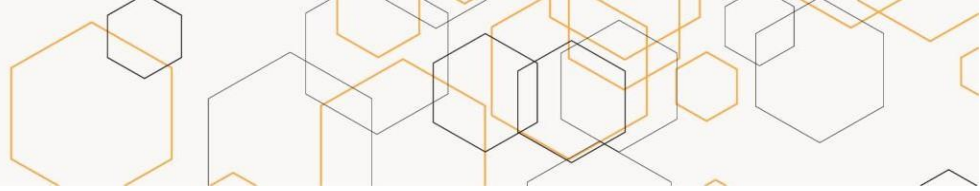
Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação 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 *AMeASurement 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 segurança e eficácia do dasatinibe em casos de



resistência/refratariedade do imatinibe (fases crônica, de transformação e aguda)?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Leukemia, Chronic Myeloid OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemia)) AND ("Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR children)) AND ("Dasatinib"[Mesh] OR Sprycel OR BMS 354825)) AND (imatinib resistance OR imatinib-resistant OR resistant to imatinib OR imatinib-refractory OR imatinib refractory OR refractory to imatinib OR imatinib refractoriness)

Total: 51 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

('chronic myeloid leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim) OR (chronic AND myelogenous AND leukemia AND [embase]/lim) OR (leukaemia, AND myelogenous, AND chronic, AND 'bcr abl' 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)

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: 21 referências

Data do acesso: 09/02/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 72 referências (51 MEDLINE e 21 no EMBASE). Destas, três foram excluídas por estarem duplicadas. Sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 12 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade e oito publicações foram excluídas: sete por avaliarem população adulta e um resumo de congresso que menciona apenas o protocolo de estudo em andamento, sem resultados. Por fim, quatro publicações (referentes a dois estudos) envolvendo população pediátrica com LMC foram incluídos (Zwaan Cm, 2010; Aplenc, Blaney, Strauss, Balis, Shusterman, Ingle, Agrawal, Sun, Wright, Adamson, *et al.*, 2011; Zwaan *et al.*, 2012; Zwaan *et al.*, 2013).

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	Risco de viés
Aplenc et al. 2011(Aplenc, Blaney, Strauss, Balis, Shusterman, Ingle, Agrawal, Sun, Wright, Adamson, et al., 2011)	Série de casos (estudo fase I de escalonamento de dose), multicêntrico (21 centros)	Estudo fase I e de farmacocinética do dasatinibe.	Pacientes pediátricos entre 1 e 21 anos, com leucemias Ph+ resistentes ao imatinibe (mielóide=9 e linfoblástica=2) e pacientes com tumores sólidos. Dados aqui apresentados somente para o estrato LMC.	Dose inicial de 50mg/m ² 2x/dia com escalonamento para 65, 85 e 110mg/m ² . Os cursos tiveram duração de 28 dias, sem interrupção entre os cursos.	Alto risco: série de casos, população não representativa.
Zwaan et al. 2013 (Zwaan Cm, 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 aqui apresentados somente para o estrato LMC em fase crônica.	Dasatinibe 1x/ dia com dose inicial de 60mg/m ² e aumento de dose baseada na tolerabilidade e resposta individual até 120mg/m ² . Em 6 pacientes a dose inicial foi de 80mg/m ² 1x/dia.	Alto risco: série de casos, população não representativa.

LMC: Leucemia mieloide crônica; Leucemia mieloide aguda; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo; Ph-: cromossomo Philadelphia negativo.


Tabela b – Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	Idade	% sexo masculino	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Aplenc et al. 2011(Aplenc, Blaney, Strauss, Balis, Shusterman, Ingle, Agrawal, Sun, Wright, Adamson, et al., 2011)	9 com LMC	10 (2,7-17,6) - somente para a coorte LMC + LLA	Toda a coorte: 20/39 (51)	Número de ciclos: 3 (1-20)	NR	NR	NR
Zwaan et al. 2013 (Zwaan Cm, 2010; Zwaan et al., 2012; Zwaan et al., 2013)	17 no estrato LMC crônica	10	67	24,1 meses (2,3-50,6)	6/17 (35)	Transplante de medula óssea	24 meses

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


Tabela c – Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Aplenc et al. 2011 (Aplenc, Blaney, Strauss, Balis, Shusterman, Ingle, Agrawal, Sun, Wright, Adamson, <i>et al.</i> , 2011)	NR	RCC: 3/8 (38) RCP: 2/8 (25) RHC e RCP: 1/8 (13) RCMin: 1/8 (13) RCMe: 1/8 (13)	NR	NR
Zwaan et al. 2013 (Zwaan Cm, 2010; Zwaan <i>et al.</i> , 2012; Zwaan <i>et al.</i> , 2013)	Mortalidade: 3/17 (18) Mortalidade relacionada ao tratamento: 0 SG: mediana não alcançada SLP: mediana não alcançada Taxa estimada de SG: 88% Taxa estimada de SLP: 61%	RHC cumulativa: 16/17 (94) RCM: 15/17 (88) RCC: 14/17 (82) RMM: 8/17 (47)	Até RCM: 12 semanas em 8 pacientes e 24 semanas em 14 pacientes	Duração da RHC: mediana não alcançada Duração da RCM: mediana não alcançada

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NR: não reportado; SG: Sobrevida Global; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; RCC: Resposta Citogenética Completa; RCP: Resposta citogenética parcial; RHC: Resposta hematológica completa; RCMin: Resposta Citogenética Mínima; RCMe: Resposta Citogenética Menor; RMM: Resposta Molecular Maior. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).

Tabela d – Eventos adversos.

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano de publicação	
	Aplenc et al. 2011 (Aplenc, Blaney, Zwaan et al. 2013; Strauss, Balis, Shusterman, Ingle, Zwaan et al., 2010; Agrawal, Sun, Wright, Adamson, et al., 2011)	Zwaan et al., 2012; Zwaan et al., 2013)
Anemia	NR	0
Artralgia	NR	0
Cefaleia	NR	1/17 (5,8)
Diarreia	2/9 (22)	0
Dor nas extremidades	NR	0
Edema periférico	NR	0
Epistaxe	NR	0
Fadiga	NR	0
Febre	NR	0
Hipocalemia	1/9 (11)	NR
Lombalgia	NR	0
Mal-estar	NR	0
Nasofaringite	NR	0
Náusea	NR	0
Neutropenia	NR	4/17 (23,5)
Proteinúria	1/9 (11)	NR
Prurido	NR	0
Rash	1/9 (11)	0
Sangramento gastrointestinal	1/9 (11)	NR
Trombocitopenia	NR	2/17 (11,7)
Ulceração de boca	NR	0
Urticária	NR	0
Vômito	NR	0

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

Questão de Pesquisa 2: Qual a evidência do imatinibe na cura da LMC de crianças e adolescentes?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Leukemia, Chronic Myeloid OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemia)) AND ("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR Imatinib OR Mesylate, Imatinib OR Imatinib Methanesulfonate OR STI-571 OR Gleevec OR Glivec)) Filters: Adolescent: 13-18 years; Child: birth-18 years; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years

Total: 684 referências

Data do acesso: 19/02/2017

EMBASE:

('chronic myeloid leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim) OR (chronic AND myelogenous AND leukemia AND [embase]/lim) OR (leukaemia, AND myelogenous, AND chronic, AND 'bcr abl' AND positive AND [embase]/lim)

AND

'imatinib'/mj AND [embase]/lim OR 'gleevac'/exp OR gleevac OR 'gleevec'/exp OR gleevec OR 'glivec'/exp OR glivec OR 'glivic'/exp OR glivic OR 'imatinib'/exp OR imatinib AND mesilate OR 'imatinib'/exp OR imatinib AND ('mesylate'/exp OR mesylate) 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)

AND

([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Total: 34 referências

Data do acesso: 09/02/2017

2) Seleção das evidências

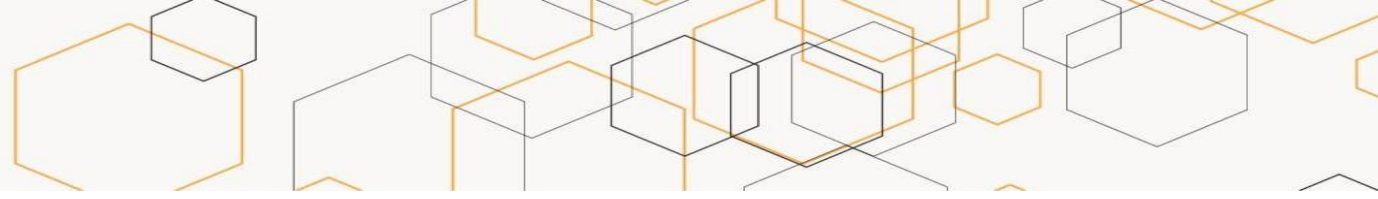
A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 718 referências (684 no MEDLINE e 34 no Embase). Destas, 18 foram excluídas por estarem duplicadas. Setecentas referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 13 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dois estudos potencialmente elegíveis foram excluídos por serem relato de caso e série de casos com apenas 6 participantes, que pouco contribuiriam com informações para responder à questão proposta. Dois estudos apresentaram critérios de resposta terapêutica aos ITKs e foram considerados potencialmente elegíveis para a questão 5, que objetivou avaliar critérios de resposta ao Imatinibe. Por fim, nove estudos foram incluídos (Champagne *et al.*, 2004; Millot *et al.*, 2006; Belgaumi e Al-Shehri, 2010; Champagne *et al.*, 2011; Millot *et al.*, 2011; Muramatsu *et al.*, 2011; Lakshmaiah *et al.*, 2012; Hamidieh *et al.*, 2013; Giona *et al.*, 2015).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela e**. As características dos pacientes encontram-se descritas na **Tabela f**. As **Tabelas g e h** apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.

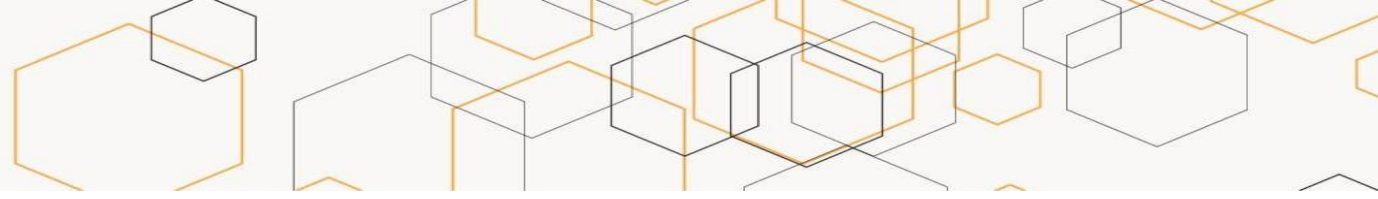

Tabela e – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Belgaumi et al. 2010 (Belgaumi e Al-Shehri, 2010)	Série de casos retrospectiva	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica com LMC.	População pediátrica com LMC	Imatinibe 300 mg/m ² 1x/dia	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia.
Champagne et al. 2004 (Champagne et al., 2004)	Estudo experimental (estudo fase I de escalonamento de dose), multicêntrico (23 centros)	Determinar a dose ótima de imatinibe, toxicidade e farmacocinética em população pediátrica com LMC.	População pediátrica (<22 anos) com leucemias Ph+ (LMC, LLA e LMA)	Imatinibe 260-570 mg/m ² 1x/dia, curso de 28 dias	NA	Alto: série de casos para avaliar eficácia.
Champagne et al. 2011 (Champagne et al., 2011)	Estudo experimental (estudo fase II), prospectivo, multicêntrico (37 centros)	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica recém diagnosticada com LMC.	População pediátrica recém diagnosticada com LMC	Imatinibe 260-570 mg/m ² 1x/dia, cada curso de 28 dias, por no máximo 13 cursos	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia.
Giona et al. 2015 (Giona et al., 2015)	Série de casos, prospectivo multicêntrico (9 centros)	Avaliar a eficácia do imatinibe em alta dose e desfechos de longo prazo em pacientes pediátricos com LMC.	Pacientes pediátricos (< 18 anos) com LMC não tratados ou resistentes ao IFN	Imatinibe 340 260-570 mg/m ² 1x/dia ou Imatinibe 340 mg/m ² por 3 semanas mensalmente (terapia intermitente) em pacientes com IS BCR-ABL1 ≤0,01% e sem RMM.	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia.



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Hamidieh et al. 2013 (Hamidieh et al., 2013)	Estudo observacional comparativo retrospectivo	Comparar a eficácia comparativa do tratamento com imatinibe e transplante de medula óssea em população pediátrica.	População pediátrica com LMC	Dose inicial de imatinibe 260 mg/m ² 1x/dia, aumentada para 320 mg/m ² 1x/dia se os pacientes não apresentassem RHC após três meses ou RCM após 12 meses (metafase <35%) ou se houvesse recidiva dentro de 3 meses após RHM.	Transplante alogênico de medula óssea	Alto risco: estudo não randomizado, sem análise ajustada para as diferenças nas características de base dos grupos.
Lakshmaiah et al. 2012 (Lakshmaiah et al., 2012)	Série de casos retrospectiva	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica com LMC	Adultos e adolescentes (< 20 anos) com LMC	Imatinibe 260 mg/m ² , dose até 400 mg/m ²	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia
Millot et al. 2006 (Millot et al., 2006)	Estudo experimental (estudo fase II), multicêntrico (23 centros)	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica com LMC	População pediátrica com LMC, na fase crônica, avançada e em recorrência no pós-transplante. Apenas os dados referentes à fase crônica foram relatados	Imatinibe 260-340 mg/m ² 1x/dia. Mediana de dose inicial: 292 mg/m ² (mínimo: 241; máximo: 333)	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia
Millot et al. 2011 (Millot et al., 2011)	Estudo experimental prospectivo, fase IV, multicêntrico (16 centros)	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica recém-diagnosticada com LMC	População pediátrica recém-diagnosticada com LMC	Imatinibe 260 mg/m ² , dose até 400 mg/m ²	NA	Alto risco: estudo não comparativo para avaliar eficácia
Muramatsu et al. 2011 (Muramatsu et al., 2011)	Estudo observacional comparativo retrospectivo	Comparar a eficácia do tratamento com imatinibe vs. transplante de medula óssea alogênico em população pediátrica com LMC	População pediátrica com LMC	Imatinibe dose mediana de 329 mg/m ² /dia (mínimo 263; máximo 364)	NA	Alto risco: estudo não randomizado, sem análise ajustada para as diferenças nas características de base dos grupos

LMC: Leucemia Mieloide Crônica; NA: Não se aplica; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; RMM: Resposta Molecular Maior; RHC: Resposta Hematológica Completa; RCM: Resposta Citogenética Maior; RHM: Resposta Hematológica Maior.


Tabela f – Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção	Idade controle	Sexo masculino intervenção n/N (%)	Sexo masculino controle n/N (%)	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
Belgaumi et al. 2010(Belgaumi e Al-Shehri, 2010)	12	NA	NR (2,5-12,5)	NA	7/12 (58)	NA	NR	7/12 (58,3)	Transplante medula óssea (6); eventos adversos (1)	NR
Champagne et al. 2004(Champagne et al., 2004)	31, sendo 14 com LMC	NA	14 anos (3-20) - toda a coorte	NA	23/31 (74,7) - toda a coorte	NA	NR	NR	NA	NR
Champagne et al. 2011(Champagne et al., 2011)	51	NA	11,8 anos (2,3-19,1)	NA	22/51 (43)	NA	NR	22/51 (43)	Hepatite auto-imune (1); transplante medula óssea (21)	3,8 anos (NR)
Giona et al. 2015 (Giona et al., 2015)	47	NA	11,8 anos (2,8-17,9)	NA	28/47 (59,6)	NA	48 meses (1-126); > 24 meses em 75% dos pacientes	16/47 (34)	Transplante de medula óssea (8); falha de tratamento (7)	52 meses (3-146)
Hamidieh et al. 2013(Hamidieh et al., 2013)	19	14	12,85 anos (8,5-16,9)	9,5 (2-16)	6/8 (75)	6/13 (46)	NR	NR	NA	2 anos (1,2-8,4)
Lakshmaiah et al. 2012(Lakshmaiah et al., 2012)	43	NA	15 anos (7-20)	NA	24/43 (56)	NA	NR	0	NA	43 meses (16-104)

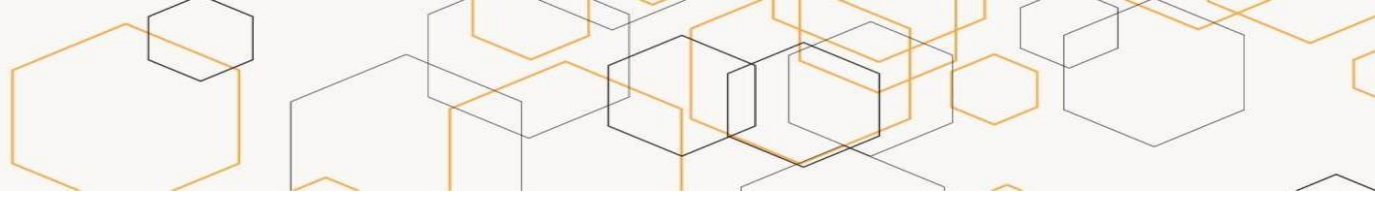


Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção	Idade controle	Sexo masculino intervenção n/N (%)	Sexo masculino controle n/N (%)	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
Millot et al. 2006 (Millot <i>et al.</i> , 2006)	22	NA	NR (6-17,5)	NA	11/22 (50)	NA	NR	Toda a coorte: 17/30 (56,6); 11 descontinuados em fase crônica, mas sem especificação das causas	NR	34 meses (25-38)
Millot et al. 2011 (Millot <i>et al.</i> , 2011)	44	NA	11,5 anos (10 meses-17 anos)	NA	28/44 (64)	NA	27 meses (2-77)	14/44 (32)	Evento adverso (2); refratariedade citogenética (1); perda de resposta (3); não alcançou RMC (5); outros (3)	31 meses (11-64)
Muramatsu et al. 2011 (Muramatsu <i>et al.</i> , 2011)	12	16	9 anos (2-14)	9 anos (3-14)	6/12 (50)	10/16 (62,5)	NR	Grupo imatinibe: 1/12 (8,3)	Transplante de medula após tratamento com imatinibe	NR

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


Tabela g – Desfechos de eficácia.

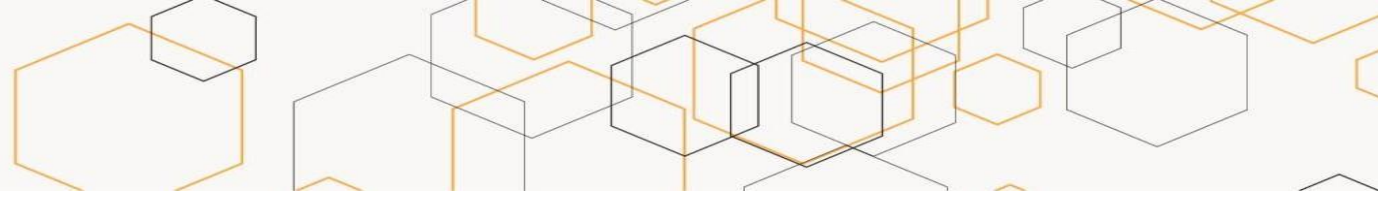
Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Descontinuação por resposta durável	Duração da resposta
Belgaumi et al. 2010 (Belgaumi e Al-Shehri, 2010)	NA	SLP em 4 anos: 65,6% Mortalidade: 0	RHM em 3 meses: 11/12 (91,6) RCC em 12 meses: 7/9 (78) RMM: 5/6 (83) Recorrência: 1/12 (8)	RMM: 7,5 meses (3-17,3)	NR	NR
Champagne et al. 2004 (Champagne et al., 2004)	NA	Probabilidade de manutenção da RHC em 2 anos: 92% (IC 95% 57-99) Mortalidade: 1/14 (7)	RHC: 14/14 (100) Recorrência RHC: 1/14 (7) RCC: 10/12 (83) RCC com curso adicional: 8/12 (62) Recorrência da RCC: 4/12 (33) Progressão da doença após 25 e 45 cursos: 0	RHC: NR (7-30 dias) RCC: 3 meses (2-6)	NR	NR
Champagne et al. 2011 (Champagne et al., 2011)	NA	Mortalidade: 5/51 (9,8) SLP em 3 anos: 72% ±6,4 SG em 3 anos: 92% ± 3,9	RHC ao final do curso 1: 9/48 (19) RHC ao final do curso 2: 39/49 (80) RCC ao final do curso 3: 12/51 (23,5) RCP ao final do curso 3: 10/51 (19,6) RCMin ao final do curso 3: 8/51 (16) RCC em 5,6 meses: 33/46 (72) RCM: 40/46 (87) RMM: 6/22 (27) Recorrência: 13/51 (25,5)	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Descontinuação por resposta durável	Duração da resposta
Giona et al. 2015 (Giona et al., 2015)	NA	Mortalidade: 0 SLP em 10 anos: 60%	RHC: 31/31 (100) RCC: 33/36 (91,5) RCP: 2/36 (5,5) RCMin: 1/36 (2,7) RCC em 3 meses: 8/20(29,6) RCC em 6 meses: 26/28 (93) RCC em 12 meses: 24/25 (96) RMM em sangue periférico: 22/28 (78,6) RMM em medula óssea: 31/34 (91) IS BCR-ABL1 ≤0,01% em sangue periférico em 15 meses (2,3-41): 17/28 (71) IS BCR-ABL1 ≤0,01% em medula óssea em 13 meses (2,6-43,4): 19/34 (56)	RHC: 34 dias (4 dias-9 meses) RCC: 6,3 meses (2,5-23,5)	NR	NR
	Intervenç ão	SLP em 2 anos: 82% SG: 87%	RHC: 11/19 (58) RCC: 7/19 (37) Recorrência hematológica: 8/19 (42,1)	NR	NR	NR
	Controle	SLP em 2 anos: 59% SG: 84%	RHC: 9/14 (64,3) RCC: 7/9 (78) Recorrência hematológica: 5/14 (36)	Tempo até recorrência hematológica: média 265 dias (NR)	NR	NR
Hamidieh et al. 2013(Hamidieh et al., 2013)	P	SLP: p=0,88 SG: p=0,714	RHC: p=NR RCC: p=NR Recorrência hematológica:	NA	NA	NA



Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Descontinuação por resposta durável	Duração da resposta
			p=0,524			
Lakshmaiah et al. 2012 (Lakshmaiah et al., 2012)	NA	SLP: 100% Mortalidade: 0 SG: 100% SLE em 43 meses: 92,8%	RHC: 43/43 (100) RCC em qualquer momento: 25/43 (58,1) RHM em qualquer momento: 18/43 (42) Perda da RHC: 5/43 (11,6) Perda da RHM: 1/18 (5,5)	RHC: 2 meses (NR) RCC: 15 (5-60) RMM: 21 (NR)	NR	NR
Millot et al. 2006 (Millot et al., 2006)	NA	SG em 12 meses: 95% (IC 95% 87-100)	RHC: 8/10 (80), sendo que adicionais 12 pacientes já estavam em RHC na ocasião da introdução do imatinibe RHP: 1/22 (4,5) RCC ou FISH negativo em mediana de 5 meses (1-15): 12/20 (60), sendo que adicionais 2 já estavam em RCC na ocasião da introdução do imatinibe Perda da RCC: 1/22 (4,5)	RHM: 4 semanas (3-6)	6/22 (27,3) Recorrência hematológica 12 meses pós descontinuação: 1/6 (16,6)	RHC: 26 meses (1-37)
Millot et al. 2011 (Millot et al., 2011)	NA	Mortalidade: 1/44 (2) SLP em 36 meses: 98% (IC 95% 85-100) Incidência cumulativa de RMM em 36 meses: 60% (IC95% 46-75) Incidência cumulativa de RHC em 36 meses: 98% (IC95% 90-100) Incidência cumulativa de RCM em 36	RHC: 43/44 (98) RHC em 3 meses: 38/44 (86) Recorrência RHC: 1/44 (3) RCC em 6 meses: 20/44 (46) RCC em 12 meses: 27/44 (61) RCC>12 meses [mediana 18 meses	RCC: 6 meses (6-20)	NR	NR



Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Descontinuação por resposta durável	Duração da resposta
Muramatsu et al. 2011 (Muramatsu et al., 2011)		meses: 84% (IC95% 71-93) Incidência cumulativa de RCC em 36 meses: 83% (IC95% 69-92) Incidência cumulativa de redução de 4-log de CMR4 em 36 meses: 35% (IC95% 21-55) Incidência cumulativa de transcripto indetectável em 36 meses: 17% (IC95% 8-35)	(16-20)]: 6/17 (35) RCC durante todo seguimento: 36/44 (77) RMC: 25/44 (57) Proporção de pacientes em tratamento ao final do seguimento: 31/44 (70)			
	Intervenção	SLE: 100% Mortalidade: 0	Progressão da doença: 0 RCC em 12 meses: 54,6% (IC95% 29,3-83,3) RMM em 12 meses: 0% RCC em 36 meses: 90,9% (IC95% 66,7-99,5) RMM em 36 meses: 36,4% (IC95% 15,5-70,3)	NR	NR	NR
	Controle	SLE em 5 anos: 87,5 (IC95% 58,6-96,7) SLE em 15 anos: 64,2% (IC95% 33,6-83,5) Mortalidade: 8/16 (50)	Progressão da doença: 6/16(37,5)	NR	NR	NR
	P	NR	Progressão da doença: p=0,006	NA	NA	NA

n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; RHM: Resposta Hematológica Maior; RCC: Resposta Citogenética Completa; RMM: Resposta Molecular Maior; NR: não reportado; RHC: Resposta Hematológica Completa; IC: Intervalo de Confiança; SG: Sobrevida Global; RCP: Resposta Citogenética Parcial; RCMIn: Resposta Citogenética Mínima; SLE: Sobrevida Livre de Eventos. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).

Tabela h – Eventos adversos.

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano de publicação								
	Belgaumi 2010 (Belgaumi e Al- Shehri, 2010)	Champagne 2004* (Champagne <i>et al.</i> , 2004)	Champagne 2011 (Champagne <i>et al.</i> , 2011)	Giona 2015# (8)	Hamidieh 2013 ^s (Hamidieh <i>et al.</i> , 2013)	Lakshmaiah et al. 2012 (Lakshmaiah <i>et al.</i> , 2012)	Millot et al. 2006 (Millot <i>et al.</i> , 2006)	Millot et al. 2011(Mi llot <i>et</i> <i>al.</i> , 2011)	Muramatsu et al. 2011(Muram atsu <i>et al.</i> , 2011)
Alteração plaquetas	5/12 (41,6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Alteração renal	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia	3/12 (25)	NR	7/50 (14)	1/47 (2,1)	NR	0	0	1/44 (2,5)	1/28 (3,5)
Artralgia	2/12 (16,6)	NR	NR	9/47 (19,1)	1/19 (5,2)	0	NR	1/44 (2,5)	NR
Cefaleia	NR	NR	1/50 (2)	NR	NR	NR	0	0	NR
Deficiência de crescimento	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia	NR	NR	1/50 (2)	1/47 (2,1)	NR	0	0	0	NR
Disfunção endócrina	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Dor abdominal	NR	NR	3/50 (6)	2/47 (4,2)	NR	NR	NR	NR	NR
Dor em extremidades	1/12 (8,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Edema	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	0	NR
Elevação bilirrubina	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Elevação de transaminases	0	NR	NR	NR	NR	NR	1/22 (3)	NR	NR
Fadiga	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	NR
Hepatite viral	NR	NR	NR	1/47 (2,1)	NR	NR	NR	NR	NR
Hipofosfatemia	NR	NR	1/50 (2)	NR	NR	0	NR	NR	NR
Hipoplasia medular	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Infecção	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1/22 (3)	NR	NR
Mialgia	NR	NR	6/50 (12)	NR	1/19 (5,2)	0	NR	2/44 (5)	NR
Náusea	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	0	NR
Neutropenia	3/12 (25)	NR	16/50 (32)	7/47 (14,9)	NR	2/43 (4,6)	5/22 (17)	12/44 (27)	1/28 (3,5)
Osteoalgia	NR	NR	NR	NR	1/19 (5,2)		NR	NR	NR
Pancitopenia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1/28 (3,5)
Pancreatite	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Parestesia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1/44 (2,5)	NR
Rash	NR	NR	NR	1/47 (2,1)	1/19 (5,2)	0	0	NR	NR
Redução da densidade mineral óssea	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Retenção hídrica	NR	NR	NR	1/47 (2,1)	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia	NR	NR	8/50 (16)	7/47 (14,9)	NR	3/43 (6,9)	3/22 (10)	2/44 (5)	2/28 (7)
Vômito	NR	NR	1/50 (2)	2/47 (4,2)	NR	0	0	0	NR

NR: não reportado. Dados foram apresentados em n/N (%). *Reportou redução de dose em 7/14 (50%) pacientes com LMC após evento adverso. #Eventos Grau ≥2 no primeiro ano de tratamento; ^sGrau não descrito.

Questão de Pesquisa 3: Qual a eficácia do dasatinibe como primeira linha de tratamento na LMC de crianças e adolescentes?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Leukemia, Chronic Myeloid OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemia)) AND ("Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR children)) AND ("Dasatinib"[Mesh] OR Sprycel OR BMS 354825))

Total: 114 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

('chronic myeloid leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim) OR (chronic AND myelogenous AND leukemia AND [embase]/lim) OR (leukaemia, AND myelogenous, AND chronic, AND 'bcr abl' AND positive AND [embase]/lim)

AND

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

AND

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: 50 referências

Data do acesso: 09/02/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 164 referências (114 no MEDLINE e 50 no Embase). Destas, 21 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e quarenta e três referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais seis tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Três estudos foram excluídos. Um deles, conduzido em população pediátrica e publicado como resumo de congresso, mencionou apenas que o estudo está em andamento, mas a publicação principal desses dados não foi encontrada. Outro estudo, publicado em 2012, apresentou resultados agregados para a classe de medicamento, incluindo participantes recebendo imatinibe, nilotinibe e dasatinibe, sem estratificar os resultados por tipo de molécula. Uma revisão sistemática foi adicionalmente excluída por não atender ao objetivo da questão de pesquisa. Por fim, devido à ausência de estudos que respondessem diretamente à questão de pesquisa, foram incluídos três estudos conduzidos em população adulta (Cortes *et al.*, 2010; Kantarjian *et al.*, 2010; Jabbour *et al.*, 2013).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

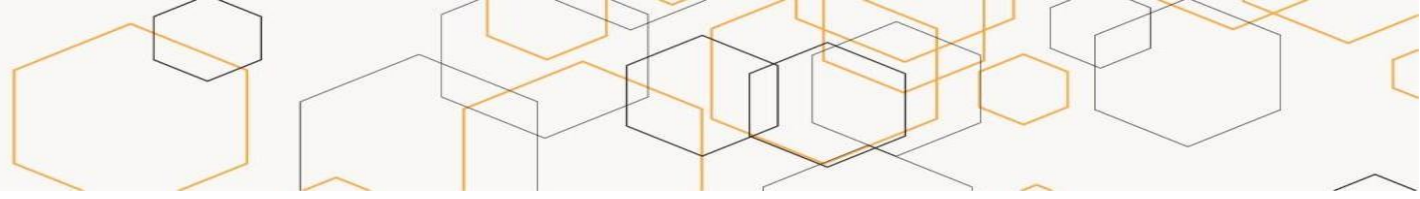
A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela i**. As características dos pacientes encontram-se descritas na **Tabela j**. As **Tabelas k e l** apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.


Tabela i – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Cortes et al. 2010 (Cortes et al., 2010)	ECR	Avaliar duas doses de dasatinibe como tratamento de primeira linha da LMC	Pacientes adultos com LMC diagnosticados em até 6 meses, sem tratamento prévio ou máximo hidroxiureia ou 1 mês de imatinibe (31% dos 62 pacientes incluídos)	Dasatinibe 100mg 1x/dia VO	Dasatinibe 50mg 2x/dia VO	Alto risco: não há informações sobre o método de randomização e sigilo da alocação. Análises não realizadas de acordo com o princípio ITT (exceto as relacionadas aos eventos adversos).
Jabbour et al. 2013 (Jabbour et al., 2013)	ECR fase III. Seguimento de 3 anos do estudo DASISION	Avaliar o valor preditivo das respostas precoces para os resultados dos pacientes tratados no ensaio DASISION com um seguimento mínimo de 3 anos	Adultos com LMC Ph+	Dasatinibe 100mg 1x/dia VO	Imatinibe, 400mg 1x/dia VO	Alto risco: não há informações sobre o método de randomização e sigilo da alocação.
Kantarjian et al. 2010 (Kantarjian et al., 2010)	ECR fase III, multicêntrico (108 centros em 26 países)	Avaliar RCC em pacientes que receberam dasatinibe vs imatinibe como primeira linha de tratamento	Adultos com LMC Ph +	Dasatinibe 100mg 1x/dia VO	Imatinibe, 400mg 1x/dia VO	Alto risco, pois não há informações sobre o método de randomização e sigilo da alocação.

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; LMC: Leucemia Mieloide Crônica; VO: via oral; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo; ITT: intenção de tratar; RCC: Resposta Citogenética Completa.

*Estudos conduzidos em população adulta.


Tabela j – Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção	Idade controle	Sexo masculino intervenção	Sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
Cortes et al. 2010 (Cortes et al., 2010)	31	31	46 (18-70)	47 (22-76)	NR	NR	NR	12/62 (3,22)	Razões pessoais: 1/62 (1,6). Observados por menos de 3 meses (sem descrição da causa): 11/62 (18)	24 meses (1-39)
Jabbour et al. 2013 (Jabbour et al., 2013)	Na data das análises, 183/259 (71%) estavam recebendo dasa. Para a análise de SG, 90% dos pacientes foram considerados.	Na data das análises, 179/260 (69%) estavam recebendo ima. Para a análise de SG, 90% dos pacientes foram considerados.	46 (18-84)	49 (18-78)	144/259 (56)	163/260 (63)	Dasa: 36,8 meses (0,3-49,7) Ima: 36,8 meses (0,3-49,7)	Dasa: 75/258 (29) Ima: 79/258 (31)	Progressão: Dasa 17/258(7); Ima 18/258 (7). Falha de tratamento: Dasa 8/258(3); Ima 12/258 (5); EA: Dasa 27/258(10); Ima 16/258 (6); EA não relacionados: Dasa 6/258(2); Ima 2/258(<1); Outros: Dasa 13/258(5); Ima 30/258 (12)	Dasa: 39,9 meses (0,2-49,8) Ima: 37 meses (0,7-49,7)
Kantarjian et al. 2010 (Kantarjian et al., 2010)	259	260	46 (18-84)	49 (18-78)	144/259 (56)	163/260(63)	Dasa: 14 meses (0,3-24,1) Ima: 14,3 meses (0,3-25,8)	Dasa: 40/258 (15,5) Ima: 48/258 (18,6)	EA: Dasa 13/258 (5); Ima 11/258 (4,3). Hematológicos: Dasa 4/258 (1,6); Ima 3/258 (1,2). Não-hematológicos: Dasa 9/258 (3,5); Ima: 8/258 (3,1). Retirou consentimento: Dasa 2/258 (1); Ima 3/258 (1). Outros: Dasa 12/258 (5); Ima 18/258 (9)	Mínimo de 12 meses

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NR: Não reportado; Dasa: Dasatinibe; Ima: Imatinibe; SG: Sobrevida Global; EA: Evento Adverso. Quando não especificados, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N(%).

*Estudos conduzidos em população adulta.


Tabela k – Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta	
Cortes et al. 2010 (Cortes et al., 2010)	Dasa 1x/dia	Dados para ambos os grupos: SLE em 24 meses 55/62 (88)	RCC: 100% RCC em 6 meses: 92% RMM: 79% RCC em 12 meses: 100% RMM em 12 meses: 71% RCC em 18 meses: 94% RMM em 18 meses: 82%	Dados para ambos os grupos: RHC: 45/45 (100) RCC a qualquer momento: 49/50 (98) RMM: 41/50 (82) RMC: 5/50 (10) RMM em 12 meses: 71% RMM em 18 meses: 79% RCC em 3 meses: 41/50 (82) RCC em 6 meses: 46/50 (94)	Dados para ambos os grupos: RCC: 3 meses (3-9) RMC: 6 meses (3-18)	Dados para ambos os grupos: Até RHC: 4 semanas (0,3-24)
	Dasa 2x/dia		RCC: 96% RCC em 6 meses: 96% RMM: 85% RCC em 12 meses: 95% RMM em 12 meses: 71% RCC em 18 meses: 94% RMM em 18 meses: 76%			
	P		NA			
Jabbour et al. 2013 (Jabbour et al., 2013)	Dasa	Mortalidade: 17/259 (7%) SG em 3 anos: 93,7% SLP em 3 anos: 91% Sobrevida sem transformação AP/BP em 3 anos: 94,1%	RCC a qualquer momento: 87% RCC confirmada a qualquer momento: 82% RMM cumulativa em 36 meses: 69% Descontinuação do tratamento por progressão de doença: 10%	RCC confirmada: 3,1 meses (IC 95% 3,0-3,1)	NR	
	Ima	Mortalidade: 20/258 (7%) SG em 3 anos: 93,2% SLP em 3 anos: 90,9% Sobrevida sem transformação AP/BP em 3 anos: 93,5%	RCC a qualquer momento: 83% RCC confirmada a qualquer momento: 77% RMM cumulativa em 36 meses: 55% Descontinuação do tratamento por progressão de doença: 12%	RCC confirmada: 5,8 meses (IC 95% 5,6-6,0)	NR	



Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
	P	NR	HR para RMM cumulativa em 36 meses: 1,62; p<0,001 Demais NR	NR	
	Dasa	SG em 12 meses: 97%	Progressão da doença: 11/258 (4,3) RCC confirmada em 12 meses: 199/259 (77%); IC95% 71-82 RCC em 12 meses: 216/259 (83%); IC95% 78-88 RMM a qualquer momento: 135/259 (52%); IC95% 46-58 RMM em 12 meses: 119/259 (46%); IC95% 40-52	Atingiram RCC: em 3 meses: 54% em 6 meses: 73% em 9 meses: 78% Atingiram RMM: em 3 meses: 8% em 6 meses: 27% em 9 meses: 39%	NR
Kantarjian et al. 2010 (Kantarjian et al., 2010)	Ima	SG em 12 meses: 99%	Progressão da doença: 14/258 (5,4) RCC confirmada em 12 meses: 172/260 (66% IC 95% 60-72) RCC em 12 meses: 186/260 (72% IC 95% 66/77) RMM a qualquer momento: 88/260 (34% IC 95% 28-40) RMM em 12 meses: 73/260 (28% IC 95% 23-34)	Atingiram RCC: em 3 meses: 31% em 6 meses: 59% em 9 meses: 67% Atingiram RMM: em 3 meses: 0,4% em 6 meses: 8% em 9 meses: 18%	NR
	P	NR	RCC confirmada em 12 meses: p=0,007 RCC em 12 meses: p=0,001 RMM a qualquer momento: p<0,0001 RMM em 12 meses: p<0,0001	NR	NA

n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; Dasa: Dasatinibe; SLE: Sobrevida Livre de Eventos; RHC: Resposta Hematológica Completa; RCC: Resposta Citogenética Completa; RMM: Resposta Molecular Maior; RMC: Resposta Molecular Completa; NA: Não se aplica; NR: Não reportado; Ima: Imatinibe; SG: Sobrevida Global; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; IC: Intervalo de Confiança; HR: *Hazard Ratio*. Quando não especificados, os dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).

*Estudos conduzidos em população adulta.

Tabela I – Eventos adversos.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Autor, ano					
	Cortes et al. 2010 (Cortes <i>et al.</i> , 2010)		Jabbour et al. 2013 (Jabbour <i>et al.</i> , 2013)		Kantarjian et al. 2010 (Kantarjian <i>et al.</i> , 2010)	
	Dasa 1x/dia	Dasa 2x/dia	Dasa	Ima	Dasa	Ima
Anemia	1/31 (2)	3/31 (5)	22/183 (12)	16/179 (9)	26/258 (10)	18/258 (7)
Cefaleia	2/31 (3)	0	0	0	0	0
Derrame Pleural	1/31 (2)	0	5/258 (2)	0	0	0
Diarreia	1/31 (2)	0	<1%	3/258 (1)	1/258 (<1)	3/258 (1)
Dispneia	2/31 (3)	1/31 (2)	NR	NR	NR	NR
Dor músculo-esquelética	2/31 (3)	2/31 (3)	NR	NR	0	1/258 (<1)
Edema superficial	0	0	0	<1%	0	<1%
Fadiga	4/31 (6)	0	<1%	0	1/258 (<1)	0
Hipertensão pulmonar	NR	NR	8/183(4)	0	NR	NR
Hipofosfatemia	0	1/31 (2)	13/183 (7)	50/179 (28)	NR	NR
Infecção	NR	NR	60/183 (33)	44/179 (25)	NR	NR
Mialgia	NR	NR	0	<1%	0	0
Náusea	0	0	0	0	0	0
Neuropatia	1/31 (2)	2/31 (3)	NR	NR	NR	NR
Neutropenia	2/31 (3)	5/31 (8)	44/183 (24)	38/179 (21)	54/258 (21)	52/258 (20)
Rash	NR	NR	0	5/258 (2)	0	3/258 (1)
Trombocitopenia	2/31 (3)	4/31 (6)	35/183 (19)	20/179 (11)	49/258 (19)	26/258 (10)
Vômito	0	0	0	0	0	0

Dasa: Dasatinibe; Ima: Imatinibe; NR: não reportado. Dados foram apresentados em n/N (%).

*Estudos conduzidos em população adulta.



Questão de Pesquisa 4: Quais são os critérios de resposta terapêutica ao imatinibe?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Leukemia, Chronic Myeloid OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemia)) AND ("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR Imatinib OR Mesylate, Imatinib OR Imatinib Methanesulfonate OR STI-571 OR Gleevec OR Glivec)) Filters: Adolescent: 13-18 years; Child: birth-18 years; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years

Total: 684 referências

Data do acesso: 19/02/2017

EMBASE:

('chronic myeloid leukemia'/exp/mj AND [embase]/lim) OR (chronic AND myelogenous AND leukemia AND [embase]/lim) OR (leukaemia, AND myelogenous, AND chronic, AND 'bcr abl' AND positive AND [embase]/lim)

AND

'imatinib'/mj AND [embase]/lim OR 'gleevac'/exp OR gleevac OR 'gleevec'/exp OR gleevec OR 'glivec'/exp OR glivec OR 'glivic'/exp OR glivic OR 'imatinib'/exp OR imatinib AND mesilate OR 'imatinib'/exp OR imatinib AND ('mesylate'/exp OR mesylate) 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)

AND

([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Total: 34 referências

Data do acesso: 09/02/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 718 referências (684 no MEDLINE e 34 no Embase). Destas, 18 foram excluídas por estarem duplicadas. Setecentas referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 13 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dois estudos potencialmente elegíveis foram excluídos por serem relato de caso e série de casos com apenas 6 participantes, que pouco contribuiriam com informações para responder à questão proposta. Um estudo foi excluído por considerar o tratamento com imatinibe, dasatinibe e nilotinibe e não apresentar os resultados de estratificados por molécula. Nove estudos (10 publicações) avaliaram o efeito do imatinibe no tratamento de crianças e adolescentes com LMC e apresentaram critérios e esquema de monitoramento de resposta terapêutica ao imatinibe (Champagne *et al.*, 2004; Millot *et al.*, 2006; Belgaumi e Al-Shehri, 2010; Champagne *et al.*, 2011; Millot *et al.*, 2011; Muramatsu *et al.*, 2011; Lakshmaiah *et al.*, 2012; Hamidieh *et al.*, 2013; Millot *et al.*, 2014; Giona *et al.*, 2015).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição dos critérios de respostas ao imatinibe, recorrência e esquemas de monitoramento utilizados nos estudos que avaliaram o efeito do imatinibe em população pediátrica com LMC encontra-se na **Tabela m**.



Tabela m – Definições de respostas, recorrências e esquema de monitoramento.

Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
Belgaumi e Al-Shehri, 2010 (Belgaumi e Al-Shehri, 2010)	População pediátrica com LMC	NR		RMC: BCR-ABL não detectável ao nível $<1/10^5$ - 10^6 RMM: Células BCR-ABL positivas $<1/10^4$	Nova positividade citogenética após ter atingido RMM	Monitoramento quantitativo do transcrito BCR-ABL após transplante de célula tronco é crítico para definição do clone leucêmico e para detecção precoce de falha (estudo não descreve periodicidade).
Champagne et al. 2004 (Champagne et al., 2004)	População pediátrica (<22 anos) com leucemias Ph+ (LMC, LLA e LMA)	RHC: Contagem de leucócitos $<10.000 \times 10^6/\text{mL}$ e plaquetas $<450 \times 10^9/\text{mL}$	Proporção do número de metafases Ph+ na medula óssea dividida pelo número inicial de metafases Ph+. RCC: 0% de células Ph+ a $\leq 35\%$. RCMenor: $>35\%$ a $\leq 65\%$ de células Ph+. RCMin: $>65\%$ a $\leq 95\%$ de células Ph+. Ausência de resposta: $>95\%$ de células Ph+	NR	Aumento de contagem de leucócitos e plaquetas por quatro semanas consecutivas	Critério de resposta foi avaliado por meio da contagem de leucócitos, contagem de blastos na medula óssea e estudos citogenéticos de medula óssea ao final de cada ciclo e imatinibe nos 3 primeiros ciclos, e após a cada 4 meses ou quando indicado clinicamente.



Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
Champagne et al. 2011 (Champagne et al., 2011)	População pediátrica recém diagnosticada com LMC	Redução da contagem de leucócitos >50% em relação ao valor de base e mantida por 2 semanas. RHC: redução da contagem de leucócitos para <10.000/ μ l e plaquetas para <450.000/ μ l mantida por 4 semanas sem características de progressão da doença	Proporção do número de metafases Ph+ na medula óssea dividida pelo número inicial de metafases Ph+. RCC: 0% de células Ph+. RCP: mais de 0% de células Ph+ a \leq 35%. RCMenor: >35% a \leq 65% de células Ph+. RCMin: >65% a \leq 95% de células Ph+. Ausência de resposta: >95% de células Ph+	Razão BCR-ABL1 dividida por ABL1. RMM: BCR-ABL1/ABL1 \leq 0,05% a 0,1%	Progressão da doença definida como aumento \geq 30% de Ph+ nas células medulares (avaliada por citogenética padrão) ou progressão da LMC para fase acelerada ou crise blástica, definida como dobro do tempo de leucócitos <5 dias; cloroma; fibrose medular; >10% de blastos na medula óssea ou blastos + promielócitos >20%; basófilos em sangue periférico e eosinófilos >20%; aumento da esplenomegalia; aumento na contagem de leucócitos ou transformação blástica	Contagem de células sanguíneas e plaquetas no início, semanalmente nos ciclos 1 e 2, e após a cada 2 semanas até o final do tratamento. Resposta hematológica foi avaliada nos ciclos 1 e 2. Resposta citogenética da medula avaliada no final dos ciclos 3, 6 e 9 e durante o segundo ano de tratamento. Se RCC fosse obtida foi realizada análise do BCR-ABL1 por RT-PCR para avaliar resposta molecular.
Giona et al. 2015 (Giona et al., 2015)	Pacientes pediátricos (< 18 anos) com LMC não tratados ou resistentes ao	Resposta hematológica e citogenética definidas de acordo com a European	RCP: células Ph+ entre 1% e \leq 35%	RMM: BCR-ABL1 IS \leq 0,1%	Progressão da doença foi definida como perda da RCC ou RMM confirmada em 2 amostras levando à troca de tratamento e evolução para fase	Avaliação da morfologia da medula óssea e citogenética no início do tratamento e a cada 3 meses. Hibridização fluorescente in situ quando RCC for obtida. qPCR mensalmente no sangue periférico e



Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
	IFN	Leukaemia Net ⁵			acelerada ou crise blástica. Recorrência citogenética: Reaparecimento de células Ph+ em paciente com Ph-, confirmado em 2 amostras obtidas com ≥ 1 mês de intervalo	a cada 3 meses na medula óssea. Avaliação de mutação gênica no domínio BCR-ABL1 por sequenciamento direto nos pacientes que não responderam ao tratamento com imatinibe.
Hamidieh et al. 2013 (Hamidieh et al., 2013)	População pediátrica com LMC	RHC: contagem de leucócitos $< 10.000/mm^3$, plaquetas $< 450.000/mm^3$, mielócitos e metamielócitos no sangue periférico $< 5\%$, ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico, e basófilos $< 20\%$ sem envolvimento extramedular	RCM: combinação de RCC e RCP. RCC: ausência de células Ph+ em metafase. RCP: células Ph+ em metafase entre 1% e $\leq 35\%$. RCMenor: células Ph+ em metafase entre $36-65\%$. RCMIn: células Ph+ em metafase entre $66-95\%$. Ausência de resposta: $> 95\%$ de células Ph+.	RMC: níveis de BCR-ABL transcrito não detectáveis ou negativo. RMM: razão BCR-ABL / ABL $< 0,05\%$	Recorrência hematológica: leucocitose em sangue periférico com predominância de mielócitos e neutrófilos, medula óssea "hypercellular" e análise citogenética com Ph+. Recorrência citogenética: \geq Ph+ detectado, sem evidência de recorrência hematológica	Em pacientes que receberão transplante de células tronco, realizar análise citogenética e histopatológica por aspiração da medula óssea e biópsia para confirmar ausência de fase blástica nas duas semanas que precedem o transplante. Sem outros detalhes sobre a periodicidade para avaliar resposta.



Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
Lakshmaiah et al. 2012 (Lakshmaiah et al., 2012)	Adultos e adolescentes (< 20 anos) com LMC	RHC: contagem de leucócitos <math><10 \times 10^9/L</math>, plaquetas <math><450 \times 10^9/L</math>, ausência de células imaturas (blastos, promielócitos ou mielócitos) no sangue periférico, e ausência de sinais e sintomas relacionados à doença (incluindo esplenomegalia).	RCC: ausência de Ph+ após análise de ≥ 20 metafases.	RMM: razão BCR-ABL / ABL $\leq 0,10\%$	Progressão da doença: progressão para fase acelerada ou blástica. Progressão para fase acelerada: presença de blastos $\geq 15\%$ no sangue ou medula óssea, blastos + promielócitos no sangue ou medula óssea $\geq 30\%$, basófilos periférico $\geq 20\%$, ou trombocitopenia (plaquetas <math><100.000/mm^3</math>) não relacionada ao tratamento. Progressão para fase blástica: presença de blastos $\geq 30\%$ no sangue ou medula óssea ou envolvimento extramedular.	Contagem de células sanguíneas e bioquímica no início do tratamento. Após, contagem de células sanguíneas mensalmente. Análise citogenética convencional de banda no início do tratamento, 6 e 12 meses, após anualmente ou em caso de falha ou progressão. q-PCR no sangue periférico no início do tratamento e a cada 6 meses após.



Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
Millot et al. 2006 (Millot et al., 2006)	População pediátrica com LMC, na fase crônica, avançada e em recorrência no pós-transplante	RHC: desaparecimento de todos os sinais e sintomas da doença, contagem de leucócitos $<10 \times 10^9/L$ e normalização da contagem de plaquetas por tempo >4 semanas. RHP: mesmo critério para RHC, mas esplenomegalia com redução $\geq 50\%$, porém ainda palpável, trombocitose e/ou presença de poucas células imaturas (mielócitos + metamielócitos $\leq 5\%$).	RCC: Células Ph+ 0%. RCP: Células Ph+ 1-35%. RCMenor: Células Ph+ 36-95%. Ausência de resposta: Células Ph+ $>95\%$	NR	Crise blástica: blastos + promielócitos $\geq 30\%$ no sangue e/ou blastos + promielócitos $\geq 50\%$ na medula óssea. Fase acelerada: presença de pelo menos um dos seguintes: blastos $>10\%$ e $<30\%$ no sangue periférico ou medula óssea, blastos ou promielócitos $>20\%$ no sangue periférico ou medula óssea, basófilos periférico $>20\%$, trombocitopenia $<100 \times 10^9/L$, progressão da esplenomegalia ou evolução de cariótipo (anormalidades cromossômicas + cromossomo Ph único).	Exame físico 3x/semana no primeiro mês, 1x/semana nos meses 2 a 4, 2x/mês nos meses 5 e 6, e mensalmente após. Contagem de células sanguíneas completa 3x/semana no primeiro mês, 1x/semana nos meses 2 e 3 e a cada 15 dias até mês 6. Bioquímica 1x/semana nos primeiros 4 meses e após simultaneamente com a contagem de células. Análise de medula óssea (morfologia, citogenética, ou hibridização in situ fluorescente) mensalmente nos primeiros 3 meses e no final do mês 6. Contagem de células, bioquímica e análise de medula óssea a cada 3 meses após mês 6. PCR para avaliação do transcrito BCR-ABL no início do tratamento e para avaliar resposta molecular nos pacientes que atingiram RCC.



Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
Millot et al. 2011 (Millot et al., 2011; Millot et al., 2014)	População pediátrica recém diagnosticada com LMC	RHC: contagem de leucócitos $<10 \times 10^9/L$, plaquetas $<450 \times 10^9/L$, ausência de células imaturas no sangue, desaparecimento dos sinais e sintomas da doença por tempo >4 semanas	RCC: Células Ph+ 0%. RCP: Células Ph+ 1-35%. RCMenor: Células Ph+ 36-95%. Ausência de resposta: Células Ph+ $>95\%$	RMM: Razão BCR-ABL /ABL $\leq 0,1\%$. BCR-ABL não detectável: BCR-ABL /ABL $\leq 0,001\%$.	Falha do tratamento: perda da RCC ou RHC, falha em obter RHC após 3 meses de tratamento, persistência de 100% das metáfases Ph+ após 6 meses de tratamento, metáfases Ph+ $\geq 35\%$ após 12 meses de tratamento, ou metáfases Ph+ $\geq 5\%$ após 18 meses de tratamento.	Morfologia de medula óssea e citogenética avaliadas ao diagnóstico, 6 e 12 meses após início do tratamento com imatinibe e anualmente após RCC. RT-PCR para avaliação do BCR-ABL transcrito no sangue a cada 3 meses.
Muramatsu et al. 2011 (Muramatsu et al., 2011)	População pediátrica com LMC	Critérios da European Leukemia Net (Baccarani M, 2006)	Critérios da European Leukemia Net (Baccarani M, 2006)	Critérios da European Leukemia Net (Baccarani M, 2006)	Critérios da European Leukemia Net (Baccarani M, 2006)	NR

LMC: Leucemia Mieloide Crônica; NR: não reportado; RMC: Resposta Molecular Completa; RMM: Resposta Molecular Maior; Ph+: cromossomo Filadélfia positivo; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; RHC: Resposta Hematológica Completa; RCC: Resposta Citogenética Completa; RCP: Resposta Citogenética Parcial; RCMenor: Resposta Citogenética Menor; RCMin: Resposta Citogenética Mínima; RT-PCR: Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa; IFN: interferon; qPCR: Reação em cadeia da polimerase quantitativa; RHP: resposta hematológica parcial

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 do Protocolo já considera as solicitações desta Subcomissão.

Consulta pública

Referências bibliográficas

ANDOLINA, J. R.; NEUDORF, S. M.; COREY, S. J. How I treat childhood CML. **Blood**, v. 119, n. 8, p. 1821-30, Feb 23 2012. ISSN 0006-4971.

APLENC, R. et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 7, p. 839-44, Mar 1 2011. ISSN 0732-183x.

APLENC, R. et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: A report from the children's oncology group phase I consortium. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 7, p. 839-844, 1 2011. ISSN 0732-183X 1527-7755 (electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263099> >.

BACCARANI, M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. **Blood**, v. 122, n. 6, p. 872-84, Aug 8 2013. ISSN 0006-4971.

BACCARANI M, S. G., GOLDMAN J, HOCHHAUS A, SIMONSSON B, APPELBAUM F, APPERLEY J, CERVANTES F, CORTES J, DEININGER M, GRATWOHL A. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, v. 108, n. 6, p. 1809-20, 2006.

BELGAUMI, A. F.; AL-SHEHRI, A. Clinical characteristics and treatment outcome of pediatric patients with chronic myeloid leukemia. In: (Ed.). **Haematologica**. Italy, v.95, 2010. p.e4. ISBN 1592-8721 (Electronic) 0390-6078 (Linking).

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.

CHAMPAGNE, M. A. et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. **Blood**, v. 104, n. 9, p. 2655-60, Nov 01 2004. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971.

CHAMPAGNE, M. A. et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. **Pediatr Blood Cancer**, v. 57, n. 1, p. 56-62, Jul 15 2011. ISSN 1545-5009.

CORTES, J. E. et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 3, p. 398-404, Jan 20 2010. ISSN 0732-183x.

DE LA FUENTE, J. et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. **Br J Haematol**, v. 167, n. 1, p. 33-47, Oct 2014. ISSN 0007-1048.

GIONA, F. et al. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. **British Journal of Haematology**, v. 170, n. 3, p. 398-407, 2015 2015. ISSN 1365-2141 (electronic) 0007-1048. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891192> >.

GORE, L. et al. Phase II trial of dasatinib (DAS) in pediatric patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 15_suppl, p. 10511-10511, 2017. Disponível em: < http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10511 >.

HAMIDIEH, A. A. et al. The treatment of children suffering from chronic myelogenous leukemia: a comparison of the result of treatment with imatinib mesylate and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Pediatr Transplant**, v. 17, n. 4, p. 380-6, Jun 2013. ISSN 1397-3142.

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

HIJIYA, N. et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. **Blood**, v. 127, n. 4, p. 392-9, Jan 28 2016. ISSN 0006-4971.

JABBOUR, E. et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). **Blood**, v. 123, n. 4, p. 494-500, Jan 23 2013. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking).

KANTARJIAN, H. et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 362, n. 24, p. 2260-70, Jun 17 2010. ISSN 0028-4793.

LAKSHMAIAH, K. C. et al. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: results of treatment with imatinib mesylate. **Leuk Lymphoma**, v. 53, n. 12, p. 2430-3, Dec 2012. ISSN 1026-8022.

MILLOT, F. et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 20, p. 2827-32, Jul 10 2011. ISSN 0732-183x.

MILLOT, F. et al. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. **Blood**, v. 124, n. 15, p. 2408-10, Oct 09 2014. ISSN 0006-4971.

MILLOT, F. et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. **Leukemia**, v. 20, n. 2, p. 187-92, Feb 2006. ISSN 0887-6924 (Print) 0887-6924.

MURAMATSU, H. et al. Excellent outcomes of children with CML treated with imatinib mesylate compared to that in pre-imatinib era. **Int J Hematol**, v. 93, n. 2, p. 186-91, Feb 2011. ISSN 0925-5710.

PALLERA, A. et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 14, n. 12, p. 1505-1512, Dec 2016. ISSN 1540-1405.

R., H. **Hematology - Basic Principles and Practice**. . 6th. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2013.

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.

SUTTROP, M.; MILLOT, F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2010, p. 368-76, 2010. ISSN 1520-4383.

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 >.

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.

ZWAAN CM, R. C., MECHINAUD F, LANCASTER DL, KEARNS PR, LEHRNBECHER T, BEVERLOO HB, DEN BOER ML, PIETERS R, ROSENBERG J, HERDLICKA R. **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**. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. BLOOD. Orlando, FL, United States: American Society of Hematology. 116: 2265-2265 p. 2010.

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.

