

Relatório de **recomendação**

Agosto/2021

Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas

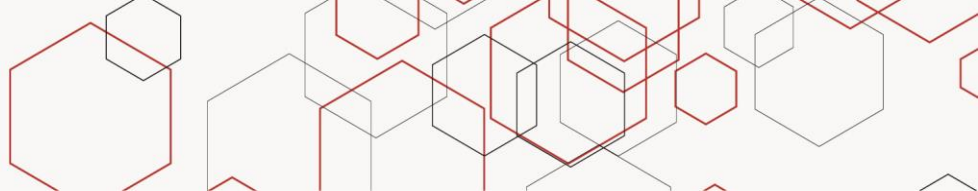
Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia
Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia
Positivo em Adultos



MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo em Adultos



2021 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIIE.

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

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

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 garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos 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 se 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 deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo

de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública 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: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

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

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia Positivo em Adultos trata da atualização da Portaria SAS/MS nº 312, de 27 de março de 2013. Cabe destacar que, em decorrência do processo de atualização desta DDT, duas tecnologias foram avaliadas pelo Plenário da Conitec, uma diagnóstica e outra terapêutica.

O Relatório de Recomendação nº 475/2019 trata da avaliação da Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+). Os resultados de Consulta Pública sobre o tema foram apresentados na 81ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em setembro de 2019, quando membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar sua incorporação ao SUS. Assim, a Portaria SCTIE Nº 57, de 18 de novembro de 2019, tornou pública a decisão de incorporar a reação em cadeia da polimerase - transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da leucemia mieloide crônica (LMC) e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 100ª reunião extraordinária da Conitec, realizada nos dias 04 e 05 de agosto de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização deste Protocolo.

1. INTRODUÇÃO

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

A LLA cromossomo Philadelphia positivo (LLA Ph⁺) é uma variante biologicamente distinta de LLA. A Organização Mundial da Saúde (OMS) a classifica como t (9; 22) (q34; q11.2) ou como BCR-ABL1^{3,4}. Isto se deve porque essa anormalidade cromossômica envolve gene ABL 1 (gene da leucemia de Abelson) localizado no cromossomo 9 e o gene BCR (“breakpoint cluster region” em inglês = região de ponto de quebra) no cromossomo 22^{2,5,6}. O gene BCR-ABL é formado durante uma divisão celular dentro da medula óssea devido a uma translocação entre os cromossomos 9 e 22^{7,8}. Neste tipo da doença, as células com material genético mutante que se multiplicam são as que possuem o cromossomo Philadelphia^{3,4}. A positividade para os genes BCR/ABL, detectado por análise citogenética, geralmente, indica pior prognóstico para a doença⁹.

A literatura atual reporta que a prevalência da LLA Ph⁺ é de apenas 3% em crianças com menos de 15 anos, aumenta para cerca de 30% a partir dos 30 anos e ocorre em mais de 50% dos casos de LLA diagnosticados após os 65 anos de idade⁶. Esse risco é ligeiramente maior em homens do que em mulheres e maior em pessoas caucasianas do que negras¹⁰. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres¹¹. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres¹². A LLA representa cerca de 12% das leucemias no adulto e, sendo assim, pode-se estimar 13.000 casos novos de LLA por ano no País.

O LLA Ph⁺ está associado a características clínicas adversas e persistência de doença residual mínima¹³⁻¹⁶. A apresentação de LLA Ph (+) é semelhante a outras LLA com história de início agudo (menos de 3 meses) caracterizada por febre (50%), sangramento (50%), sintomas inespecíficos (25%) e dor osteoarticular (15%)¹³⁻¹⁶. No exame de apresentação, síndrome anêmica (80-100%), hepatomegalia (40%), esplenomegalia (60%) são comuns e o envolvimento do SNC é menos frequente (1-3%)¹³⁻¹⁶. O diagnóstico é feito, atualmente, por exames capazes de identificar a presença do cromossomo Ph⁺ no sangue, sendo ele: citogenético, translocação ou método molecular de hibridização. A Conitec recomenda que o diagnóstico possa ser feito, também, através do uso de exames de cadeias reativas (reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização in situ (ISH))¹⁷.

Atualmente, o tratamento recomendado para a LLA Ph⁺ é a administração do medicamento mesilato de imatinibe, que é um inibidor da proteína resultante do cromossomo Philadelphia^{18,19}. Esse medicamento deve ser integrado à quimioterapia intensiva, prevista pela conduta ou protocolo adotados no local de tratamento^{11,20,21}. Isso porque o

tratamento somente com quimioterapia pode não apresentar bom resultado, melhorando seu desempenho quando acrescentada a utilização de inibidores, como o mesilato de imatinibe¹¹. Entretanto, alguns pacientes podem adquirir resistência ou intolerância a esse medicamento. Outra alternativa é o transplante de células-tronco, que são células responsáveis pela manutenção da produção de diversos tipos de células sanguíneas, que proporciona a cura para aproximadamente 30% dos pacientes com LLA-Ph+²²⁻²⁵.

Devido à diferença na biologia da doença encontrada entre adultos e crianças, os avanços no tratamento da LLA Ph+ na infância e adolescência não têm sido observados nas LLA Ph+ do adulto. O índice de remissão completa nos adultos aumentou de menos de 20% para 30% - 40% e ainda permanecem insatisfatórios^{26,27}. O prognóstico da LLA-Ph+ é determinado pela idade do paciente, pelo imunofenótipo e pelas alterações citogenéticas^{5,28-30}. A presença da t(9;22)(q34;q11.2), envolvendo os genes BCR e ABL1, predominante em adultos e está associada a uma sobrevida livre de doença de apenas 10% - 20% a despeito de tratamentos quimioterápicos muito intensos³¹.

Sendo assim, estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da leucemia linfoblástica aguda, com o objetivo de orientar o que é válido e não válido técnico-cientificamente, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais especificando o uso associado do mesilato de imatinibe no tratamento dessa doença. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

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

C91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda

C83.5 Linfoma linfoblástico

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LLA Ph+ é estabelecido pela presença de 20% ou 25% de linfoblastos na medula óssea ou sangue periférico. A avaliação diagnóstica compreende^{4,7,24,30,32,33}:

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

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

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

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

^a Segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde de leucemias agudas e neoplasias mieloides revisada de 2016;

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

NOTA: Na LLA Ph1, o subtipo de transcrito BCR-ABL é o p190 em 60%-80% dos casos. O transcrito p210 ocorre de 20%-30% dos casos. Em menos de 5% dos casos, ambos os transcritos podem ser detectados. Não se identificou qualquer tipo de diferença clínica ou laboratorial entre os casos com diferentes transcritos. O subtipo de transcrito pode ser determinado tanto pela técnica de FISH quanto pela técnica de biologia molecular³⁴.

NOTA: Inexiste um aspecto morfológico ou citoquímico único que distinga a LLA Ph+ de outros tipos de LLA. A imunofenotipagem da LLA B com t(9;22) é tipicamente CD10+, CD19+ e TdT+. A expressão dos antígenos mieloides associados ao CD13 e ao CD33 é frequente. O CD117 é negativo e o CD25+ é fortemente associado à LLA-B Ph+, principalmente nos adultos. Raros casos de LLA t(9;22) são de precursor T^{7,24,32}. A distribuição das categorias de LLA e LLB

(Leucemia/linfoma linfoblástico) são linhagem B (85%), linhagem T (10% a 15%) e linhagem Natural Killer (NK) (<1 %). O imunofenótipo é usado para classificar a LLA/LLB de células T e entidades relacionadas. A categoria leucemia linfoblástica aguda das células T/linfoma linfoblástico das células (LLA/LLB-T) é definida pela presença de CD3 citoplasmático ou de superfície, e pode ser subdividido em subtipos cortical e medular com base em combinações de marcadores de linhagem T. Os marcadores de células B e mieloides que definem a linhagem são negativos. Leucemia linfoblástica precursora de células T precoce é uma entidade diagnóstica provisória na classificação da OMS de 2016⁴ que é sempre CD7 positivo e geralmente positivo para CD2 e CD3 citoplasmático; variavelmente positivo para CD4 e CD5; CD1a e CD8 negativos; e positivo para pelo menos um dos seguintes: CD34, CD117 (KIT), HLA-DR, CD13, CD33, CD11b ou CD65.

NOTA: Recomenda-se a realização do exame de histocompatibilidade HLA-DR, *ao diagnóstico*, para pesquisa de doador aparentado quando o doente tiver idade menor ou igual a 75 anos, ou, quando o doente tiver idade menor ou igual a 60 anos, para pesquisa de doador não-aparentado no REDOME e cadastramento no REREME, conforme Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante³⁵.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

- Idade de 19 ou mais anos
- Diagnóstico de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença da t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL; ou
- Diagnóstico de recidiva de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença do cromossoma Ph ou rearranjo BCR-ABL sem tratamento anterior com o mesilato de imatinibe;

NOTA: Pacientes com menos de 19 anos serão incluídos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas -Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe³⁶;

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos desta DDT:

- Ausência de comprovação do cromossoma Ph+ ou rearranjo BCR-ABL por exame genético ou molecular.
- Paciente com teste de gravidez positivo e decidida a prosseguir com a gestação, a despeito de saber que tem uma doença grave e letal, se não tratada.
- Toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado neste Protocolo.

6. TRATAMENTO

6.1. Poliquimioterapia + inibidores específicos da tirosina quinase (ITQ)

O principal tratamento para a LLA aguda em adultos envolve o uso de medicamentos quimioterápicos^{11,21,37-39}. Nos últimos anos, passou-se a utilizar esquemas de quimioterapia mais intensivos, o que levou a mais respostas ao tratamento. Mas estes esquemas são, também, mais propensos a provocar efeitos colaterais. A quimioterapia é administrada em ciclos,

com cada período de tratamento seguido por um período de descanso, para permitir que o corpo possa se recuperar. Cada ciclo de quimioterapia dura em geral algumas semanas^{11,21,37-39}.

O tratamento geralmente ocorre em três etapas^{11,21,37-39}:

Fase 1- Indução (ou indução da remissão).

Fase 2- Consolidação (intensificação).

Fase 3- Manutenção.

O tempo total do tratamento é de cerca de 2 anos, sendo a fase de manutenção a de maior duração^{11,38}.

Fase 1- Indução

O objetivo da quimioterapia de indução é a remissão. Isto significa que células leucêmicas não foram encontradas nas amostras da medula óssea, as células normais estão de volta e as taxas sanguíneas normalizaram. Mas a remissão não é necessariamente uma cura, uma vez que células cancerígenas ainda podem estar ocultas em outras partes do corpo^{11,21,37-39}.

Esta é uma etapa de quimioterapia intensiva, que geralmente dura um mês. Diferentes combinações de medicamentos quimioterápicos podem ser utilizadas. O tratamento recomendado na fase de indução é a associação de quimioterapia aos inibidores específicos da tirosina quinase (ITQ)^{18,20,40-42}. Para os pacientes com LLA PH+, a terapia alvo com imatinibe é frequentemente incluída^{20,23,41}. O primeiro mês do tratamento é bastante intenso e requer visitas frequentes ao médico. Nessa fase, podem ocorrer períodos de internação hospitalar devido a infecções ou outras complicações^{11,21,37-39}.

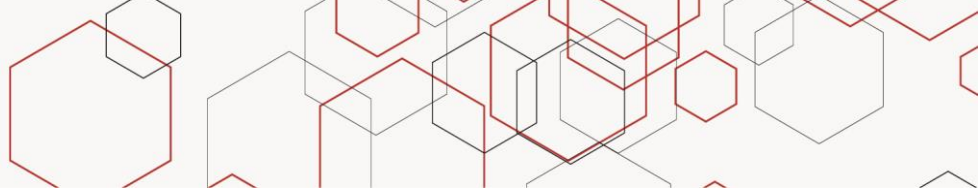
Fase 2- Consolidação

Se a leucemia entra em remissão, a etapa seguinte consiste de outro ciclo curto de quimioterapia, utilizando muitos dos mesmos medicamentos já usados na terapia de indução. Isso dura alguns meses. Normalmente, os medicamentos são administrados em doses altas, de modo que o tratamento é, ainda, bastante intenso. Neste momento, a profilaxia do sistema nervoso central provavelmente continua^{18,20,40-42}.

A terapia alvo com imatinibe também continua devido aos fatores prognósticos desfavoráveis com alto risco de recidiva. Para esses pacientes pode ser sugerido um transplante alogênico, especialmente para aqueles que têm um doador compatível. Um transplante autólogo pode ser outra opção. Os possíveis riscos e benefícios de um transplante devem ser cuidadosamente ponderados para cada paciente com base em seu próprio caso^{21,43-45}.

NOTA: Devem ser observados os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT)⁴⁶ para a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea⁴⁷ ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS.

Fase 3- Manutenção



Geralmente, após a consolidação o paciente é incluído num programa de manutenção. Para os pacientes com LLA PH+ é incluída, com frequência, a terapia alvo com imatinibe. A manutenção geralmente dura cerca de 2 anos e a profilaxia do sistema nervoso central pode ser mantida^{18,20,40-42}.

Taxa de resposta do tratamento com quimioterapia

Em todos os protocolos, a presença da translocação t(9;22) estratifica os pacientes em alto risco. Quatro estudos compararam os resultados terapêuticos da LLA Ph1+ com os obtidos para a LLA ph negativa⁴⁸⁻⁵¹. Em todos, a taxa de sobrevida global foi estatisticamente inferior nos pacientes Ph1 +.

A LLA Ph+ tem prognóstico desfavorável e o tratamento convencional leva a resultados desanimadores, com uma mediana de sobrevida de apenas 8 meses^{34,39,49,52}. O advento dos ITQ e a sua utilização desde o início do tratamento quimioterápico e após o TCTH apontam para um futuro mais promissor para estes pacientes^{53,54}. A administração do imatinibe na dose de 400-600 mg com a quimioterapia aumentou a taxa de resposta clínica (95%) e da negatividade do BCR-ABL (50%)⁵⁵, e não aumentou significativamente a toxicidade da quimioterapia⁵⁵. A literatura atual não apresenta justificativa para a omissão de um ITQ no tratamento de indução, porém, não existem estudos randomizados para a escolha do ITQ ideal (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe)^{31,41}.

Possíveis Efeitos Colaterais

Os quimioterápicos não só atacam as células cancerosas, mas também células normais (tratamento sistêmico), o que pode levar a efeitos colaterais. Os efeitos colaterais dependem do tipo de medicamento, da dose administrada e da duração do tratamento. Os efeitos colaterais comuns à maioria das drogas quimioterápicas podem incluir^{18,20,40-42}:

- Perda de cabelo.
- Inflamações na boca.
- Perda de apetite.
- Náuseas e vômitos.
- Diarreia ou constipação.
- Infecções, devido a diminuição dos glóbulos brancos.
- Hematomas ou hemorragias, devido a diminuição das plaquetas.
- Fadiga e falta de ar, devido a diminuição dos glóbulos vermelhos.

Diminuição dos leucócitos

Alguns dos efeitos colaterais mais importantes da quimioterapia são provocados pela diminuição dos glóbulos brancos do sangue. Muitas vezes precisam ser administrados antibióticos e medicamentos para prevenir infecções fúngicas e virais antes que o paciente apresente sinais de infecção ou ao primeiro sinal de que uma infecção possa estar se desenvolvendo, como uma febre^{18,20,40-42}.

Diminuição das plaquetas.

No caso em que a contagem de plaquetas se mostre muito baixa pode ser necessária a realização de transfusões de plaquetas para ajudar a proteger contra sangramentos^{18,20,40-42}.

Diminuição dos glóbulos vermelhos

A falta de ar e fadiga causada pela anemia pode ser tratada com medicamentos ou com transfusões de sangue^{18,20,40-42}.

Segundo tipo de câncer

Um dos efeitos colaterais mais importantes é o risco de contrair um segundo tipo de câncer mais tarde. Isso ocorre em uma pequena porcentagem de pacientes após terem recebido certos medicamentos quimioterápicos. Com menor frequência, alguns pacientes podem desenvolver mais tarde linfoma não Hodgkin ou outros tipos de câncer. Entretanto, o risco de contrair esses segundos tipos de câncer deve ser equilibrado com o benefício óbvio de tratar uma doença com risco de morte, como a leucemia com quimioterapia^{18,20,40-42}.

Síndrome de lise tumoral

Este efeito colateral é mais comum em pacientes que têm muitas células leucêmicas no organismo, por isso é visto com mais frequência na fase de indução do tratamento. Quando a quimioterapia destrói as células leucêmicas, elas se abrem e liberam seu conteúdo na corrente sanguínea, o que pode sobrecarregar os rins, que não conseguem se livrar de todas essas substâncias. Quantidades excessivas de determinados minerais podem afetar o coração e o sistema nervoso. Isso muitas vezes pode ser evitado com a administração de líquidos extras durante o tratamento e da administração de determinados medicamentos para ajudar o organismo a liberar essas substâncias^{18,20,40-42}.

NOTA: Estudos comparando mesilato de imatinibe versus dasatinibe como terapia de indução para LLA Ph+ em adultos ainda são escassos. O dasatinibe foi avaliado pela Conitec teve recomendação contrária a ampliação do uso⁵⁶. Dessa forma, preconiza-se imatinibe como terapia de indução, devendo o perfil de toxicidade de cada fármaco e a condição de cada indivíduo serem levadas em conta no momento da escolha do ITQ.

6.1.1. Tratamento com mesilato de imatinibe

• Fármaco

O imatinibe é um inibidor da atividade da proteína tirosinoquinase do gene de fusão BCR-ABL, o produto do cromossoma Philadelphia. O imatinibe é bem absorvido após a administração por via interna ("oral"), e níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração^{27,30,57-59}. Adicionar o mesilato de imatinibe à quimioterapia aumenta a chance da leucemia entrar em remissão e a continuação do tratamento com ele pode impedir a recidiva da leucemia.

A maior enzima responsável por seu metabolismo é a CYP3A4; logo, medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou concomitantemente usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas^{27,33,57-61}.



• Esquema de Administração - Tempo de Tratamento:

- ✓ O tratamento da LLA Ph+ pode variar com a conduta ou protocolos terapêuticos adotados no hospital, sendo que o imatinibe deve ser introduzido desde o início da terapia de indução e manter-se durante todas as fases previstas na quimioterapia^{13,59,62}.
- ✓ A ótima dose do imatinibe ainda não é conhecida, pois diferentes estudos, sem grupos comparativos, utilizam doses variáveis entre 400mg e 800mg diários. Normalmente, dose inicial é 600 mg para ser tomado como um comprimido de 400 mg mais 2 comprimidos de 100 mg uma vez ao dia^{59,63}.
- ✓ Na indução de remissão, o imatinibe tem sido agregado ao esquema de quimioterapia agressiva, apenas aos esteroides ou a esquema de quimioterapia menos intensiva^{59,63}.
- ✓ No tratamento pós-indução, o TCTH alogênico continua a ser o melhor tratamento, mas os pacientes devem continuar a receber o imatinibe enquanto se verificar o controle da LLA Ph+^{59,63}.
- ✓ Considerar com isso, a importância da adesão à quimioterapia e do comprometimento das doentes em idade reprodutiva em usar durante toda a terapia antineoplásica método anticoncepcional com eficácia confirmada^{59,63}.

• Toxicidade no tratamento combinado com imatinibe:

➤ Critérios de Interrupção do imatinibe

Caso se desenvolva uma reação adversa não hematológica grave com a utilização de imatinibe, o tratamento deve ser interrompido até o evento ser resolvido. Depois disso, o tratamento pode ser reiniciado conforme apropriado, dependendo da gravidade inicial da reação. Caso ocorra aumento dos níveis de bilirrubina $> 3 \times$ o limite superior normal (LSN) ou dos níveis de transaminases hepáticas $> 5 \times$ LSN, o tratamento com imatinibe deve ser descontinuado até que os níveis de bilirrubina retornem a valores $< 1,5 \times$ LSN e os níveis de transaminases a valores $< 2,5 \times$ LSN. O tratamento com imatinibe poderá então continuar numa dose diária menor, reduzindo-se a dose de 400 mg para 300 mg ou a dose de 600 mg para 400 mg ou a dose de 800 mg para 600 mg.

➤ Toxicidade

Foi observada hiperbilirrubinemia de grau 3 ou mais em 4 pacientes, durante a indução de remissão, mas que foi reversível com a interrupção do imatinibe e da L-asparaginase. Outras toxicidades de grau 3 ou 4 (náusea, epigastralgia, mialgia, alterações das enzimas hepáticas e ganho de peso) foram observadas em poucos pacientes^{19,22,40,54,64}.

O uso concomitante do Imatinibe com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepato- ou nefrotoxicidade, deve ser cuidadosamente acompanhado. Devem-se buscar exaustivamente possíveis interações de quaisquer medicamentos a serem administrados concomitantemente ao imatinibe. Não se recomenda a prescrição concomitante de medicamentos que utilizam as enzimas CYP para seu metabolismo (por ex., acetaminofeno ou paracetamol, warfarina, derivados azólicos, etc.)^{8,19,22,40,54,64,65}.

NOTA: Todos os critérios de interrupção e reintrodução do tratamento devem estar descritos para cada conduta ou protocolo institucionais^{19,22,40,54,64}.

➤ Benefícios Esperados do imatinibe

O tratamento medicamentoso busca^{19,22,40,64}:

- ✓ Aumento da taxa de Remissão Clínica Completa (RCC).
- ✓ Aumento da taxa de Remissão Medular Citológica.
- ✓ Aumento da taxa de Remissão Citogenética.
- ✓ Aumento da taxa de Remissão Molecular.
- ✓ Diminuição da taxa da Doença Residual Mínima (DRM) em todas as fases da terapia.
- ✓ Aumento da Sobrevida Livre de Eventos (SLE) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência do primeiro evento (são eventos: recidiva, óbito por qualquer natureza e abandono do tratamento) ou o último contato do doente.
- ✓ Aumento da Sobrevida Livre de Doença (SLD) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência de blastos leucêmicos detectados por citologia no sangue periférico, medula óssea ou em sítio extramedular, ou o último contato do doente.
- ✓ Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o início do tratamento até óbito por qualquer causa ou o último contato do doente, independente da condição clínica na última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não

6.2. Transplante de medula óssea ou células tronco

O transplante de medula óssea ou transplante de células tronco, envolve a coleta de células estaminais saudáveis para reabastecer a medula óssea do paciente. As novas células assumem a produção das células sanguíneas. Em algumas circunstâncias, pode ser possível transplantar a medula óssea de outra parte do corpo do próprio paciente, isto é conhecido como transplante autólogo. Nestes casos, a medula óssea é tratada, de modo a ficar isenta de quaisquer células doentes antes de serem devolvidas ao paciente^{11,21,39,43-45,66}.

Um transplante de células tronco possibilita a administração de doses mais elevadas de quimioterapia, às vezes junto com a radioterapia, para destruir as células cancerígenas. Após esses tratamentos, o paciente recebe o transplante de células tronco para restaurar a medula óssea^{11,21,39,43-45}.

6.2.1. Tipos de transplantes

Dois aspectos são críticos na decisão da escolha do tipo de transplante: apenas pacientes que fizeram uso de ITQ desde o início do tratamento e pacientes em remissão e com resposta molecular de pelo menos 3 logs podem beneficiar-se do transplante autólogo na LLA Ph+^{11,21,39,43-45}.

Os dois tipos principais de transplantes de células tronco são^{11,21,39,43-45}:

Transplante Alogênico: Se as células tronco do próprio paciente não são adequadas para o transplante, será necessário ter um doador saudável, o que é conhecido como transplante alogênico. Este é o tipo preferido de transplante para a LLA.

Transplante Autólogo: No transplante autólogo são utilizadas as próprias células tronco do paciente.

No *transplante alogênico*, o tipo de tecido do doador deve corresponder ao do paciente para prevenir o risco de problemas e complicações com o transplante. Normalmente, o doador é um irmão ou irmã, se tiverem o mesmo tipo de tecido do paciente. Se não houver irmãos compatíveis, as células podem vir de um doador que seja compatível. A realização do transplante alogênico é limitado pelos seus efeitos colaterais, que são mais importantes em pessoas mais velhas ou que tenham outros problemas de saúde. O transplante autólogo pode ser uma opção para os pacientes que não podem realizar o transplante alogênico, por não terem um doador compatível. Neste procedimento, as células tronco do paciente são tratadas com altas doses de radiação ou quimioterapia para garantir que não existam células cancerígenas^{11,21,39,43-45}. Existe atualmente um consenso geral de que os inibidores da tirosina-quinase (TKI) devam ser administrados após o transplante alogênico. A terapêutica com TKI deverá ser iniciada aproximadamente no dia +70 pós-transplante, devendo ser mantida em média por 12 meses, com o objetivo de prevenir recaída. O monitoramento molecular do BCR-ABL é importante no primeiro ano pós-transplante, mas a normatização para a quantificação do P190 requer metodologia mais apurada e a interpretação dos resultados não é tão clara como a do P210^{25,39,66,67}.

6.2.2. Recomendação para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

Devido ao mau prognóstico com o tratamento quimioterápico isolado, o TCTH é recomendado para todos os adultos na primeira remissão completa após a quimioterapia de indução. Pacientes em primeira recidiva ou segunda remissão da LLA, pacientes que não obtiveram remissão completa (que mantêm mais do que 5% de blastos na medula óssea) após a fase de Indução e pacientes com t(9;22) ou BCR-ABL (por biologia molecular) têm indicação de transplante alogênico aparentado (se até 55 anos de idade) ou não aparentado (se até 45 anos de idade)^{21,68,69}.

Os pacientes com LLA Ph+ têm sido transplantados rotineiramente com doadores familiares ou não aparentados, em primeira remissão. Em alguns estudos, é oferecido aos pacientes transplante alogênico mieloablativo até a idade de 55 anos, entretanto a TRM aumenta com a idade. O transplante com condicionamento de intensidade reduzida (RIC) está começando a ser utilizado de uma forma mais ampla englobando pacientes com idade mais avançada e com comorbidades^{11,21,39,43-45}

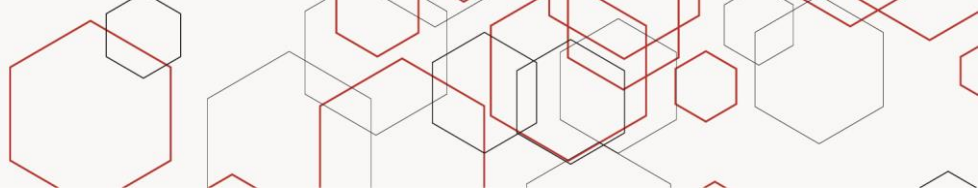
6.2.3. Avaliação da remissão

No décimo quinto dia (D15) da fase de Indução, é feito um mielograma para avaliação de remissão medular. Se o paciente não estiver em remissão medular completa, far-se-á nova avaliação prévia à fase 2 da Indução. O mielograma é realizado também a cada mudança de fase do protocolo, assim como na retirada de tratamento¹⁷.

6.2.4. Durante a fase de manutenção

A fase de manutenção deve considerar os seguintes critérios¹⁷:

- ✓ Mensalmente: hemograma com plaquetometria, transferases, ácido úrico, ureia e creatinina
- ✓ A cada três meses: exame de fezes



6.2.5. Detecção de falha terapêutica

Se ao término da indução não se observa resposta medular completa, o caso deverá ser considerado como de falha terapêutica, devendo ser transferido para protocolo de resgate¹⁷.

6.2.6. Critérios de resposta

Os critérios de resposta ao mesilato de imatinibe deve considerar os seguintes critérios¹⁷:

- ✓ Sem resposta: presença de blastos em sangue periférico e mais de 30% de blastos em medula óssea.
- ✓ Resposta parcial: normalização do hemograma, porém ainda mais de 5% e menos de 30% de blastos em medula óssea.
- ✓ Resposta completa: Hemograma normal e menos de 5% de blastos na medula óssea.

6.3. Monitoramento de doença residual mínima (DRM)

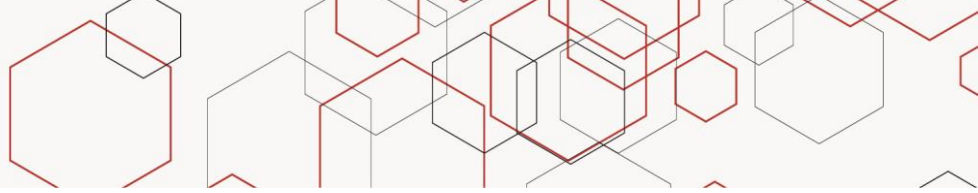
A obtenção de um status de DRM negativo por citometria de fluxo multiparâmetro pode estar associada a uma melhora significativa da sobrevida, e os pacientes com DRM persistente podem se beneficiar da intensificação do tratamento com transplante alogênico de células-tronco na primeira resposta completa^{40,57}. Além disso, foi demonstrado que o DRM prediz a recidiva da doença após o transplante alogênico de células-tronco. Para pacientes com LLA Ph-positiva, o monitoramento dos transcritos BCR-ABL pode ser realizado por meio da reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR). No entanto, ao contrário da LMC, geralmente não há definições aceitas de respostas moleculares na LLA Ph+ que possam servir de base para decisões terapêuticas^{40,57}.

6.4. Manutenção pós-TCTH

O uso de ITQ pós transplante autólogo, assim como no caso do TMO alogênico deve ser sempre mantido. Existe atualmente esse consenso que os ITQs devam ser administrados após TCTH alogênico, apesar de um único estudo randomizado não ter demonstrado diferenças quando se comparou utilização profilática versus baseada em DRM⁵⁷. A terapêutica com ITQ deverá ser iniciada assim que possível pós – transplante, em geral ao redor do dia 30-45. O tempo de manutenção do ITQ pós TMO não está bem estabelecido, mas na maioria dos estudos se mantém por 24 meses. Como não há estudos randomizados com a estratégia de manutenção do ITQ pós TMO, não é claro se esta abordagem aumenta a sobrevida livre de recidiva. Mas a recomendação tem sido manter o ITQ pós TMO tendo em vista da alta taxa de recidiva em dados históricos^{39,56,70}.

O papel do monitoramento da BCR-ABL é importante no primeiro ano pós-transplante. Recomenda-se fazer o monitoramento em medula óssea e não sangue periférico como é o caso na LLA Ph+⁷¹.

Com a melhora de sobrevida com inibidores de segunda e terceira geração o papel do alo-TCTH em primeira remissão, ainda indicado, poderá no futuro ser rediscutido. Os dados, porém, até o momento ainda indicam que pacientes que obtenham remissão completa com quimioterapia e inibidor de tirosino-quinase devem ser submetidos a alo-TCTH em primeira remissão.



O imatinibe foi amplamente estudado como uma adição à terapia inicial, e vários estudos relataram agora taxas mais altas de remissão completa com potencial para melhores resultados de longo prazo^{18,70,72}.

A terapia de manutenção de remissão é um componente padrão do tratamento de LLA não Ph + e geralmente é administrada por dois a três anos após a quimioterapia de consolidação. A quimioterapia de manutenção não é utilizada após o TCTH para a maioria dos pacientes com LLA não Ph+; no entanto, no caso da LLA Ph+, um ITQ pode ser oferecido como manutenção após o TCTH⁴⁸.

Quando comparado com a administração após a detecção de DRM, o uso profilático de ITQ após o TCTH parece melhorar a sobrevida livre de progressão leucêmica. A administração de ITQ logo após o transplante pode ser limitada por interações medicamentosas e toxicidade gastrointestinal e hematopoiética⁴⁹.

O uso de ITQ de manutenção após TCTH foi investigado em alguns estudos⁵⁰⁻⁵⁵. No estudo randomizado que avaliou o uso profilático de imatinibe por um ano comparativamente a após o alcance da DRM, demonstrou-se não haver diferenças no risco de manter remissão completa (83%), sobrevida livre de doença (69%) e sobrevida global (77%) aos cinco anos. Ademais, nos estudos observacionais não houve toxicidade aumentada quando um ITQ foi usado próximo ao TCTH e o uso de um ITQ antes ou após o transplante não afetou significativamente as taxas de sobrevida global ou de sobrevida livre de progressão leucêmica. Sendo assim, o uso de terapia com ITQ durante a fase de manutenção após o TCTH é preconizado para manter a baixa atividade da doença.

6.5. Tratamento da recidiva

6.5.1. Recidiva pós-quimioterapia

Se a leucemia não responder com o primeiro tratamento, o que acontece em 10% a 20% dos pacientes, podem ser tentadas doses maiores ou novos medicamentos, embora sejam menos suscetíveis de responderem.^{11,21,39,43-45} Se a leucemia entra em remissão com o tratamento inicial, mas depois recidiva, na maioria das vezes, acontece na medula óssea e no sangue. Ocasionalmente, o cérebro ou o líquido cefalorraquidiano serão o primeiro lugar da recidiva. Nesses casos, às vezes é possível fazer com que a leucemia entre em remissão novamente administrando mais quimioterapia, embora essa redução não deva durar muito tempo. A abordagem pode depender do intervalo de tempo que a doença demorou em recidivar após o tratamento inicial. Se o intervalo de tempo é curto, pode ser necessária a administração de uma quimioterapia mais agressiva com outros medicamentos^{11,21,39,43-45}.

Os pacientes com LLA PH+ que estavam recebendo a terapia alvo imatinibe são, muitas vezes, medicados com outra terapia alvo. Se uma segunda remissão for alcançada, a maioria dos médicos indicarão se possível, algum tipo de transplante de células estaminais^{11,21,39,43-45}.

6.5.2. Recidiva pós-TMO

Dois estudos avaliaram o uso de imatinibe em pacientes com LLA Ph+ com recorrência molecular^{56,57}. Esses estudos mostraram que aproximadamente 50% dos pacientes obtiveram remissão e que o uso de ITQ é fator significativo para o aumento da sobrevida livre de progressão e redução da mortalidade livre de recorrência. No entanto, a confiabilidade dos achados está comprometida pelo delineamento observacional dos estudos e presença alto risco de viés.

6.6. Tratamento paliativo

Em algum momento, pode tornar-se claro que continuar com o tratamento, mesmo em estudos clínicos, não é mais passível de curar a leucemia. Nesse momento, o foco do tratamento pode ser alterado para o controle dos sintomas provocados pela doença, em vez de tentar curar a leucemia. Isto é denominado de tratamento paliativo ou de suporte. Por exemplo, o médico pode prescrever uma quimioterapia menos intensa para retardar o desenvolvimento da doença em vez de tentar curá-la^{11,21,39,43-45}.

À medida que a leucemia invade e se desenvolve na medula, pode provocar dor. É importante que o paciente se sinta o mais confortável possível. Neste momento, os tratamentos que podem ser úteis incluem a radioterapia e medicamentos para aliviar a dor. Se os medicamentos, como ácido acetilsalicílico e ibuprofeno não aliviam a dor, medicamentos opioides potentes, como morfina, podem ser úteis^{11,21,39,43-45}.

Outros sintomas comuns da leucemia são a diminuição das taxas sanguíneas e a fadiga. Podem ser necessários medicamentos ou transfusões de sangue para corrigir esses problemas. Náuseas e perda de apetite podem ser tratadas com medicamentos e com suplementos alimentares de alto teor calórico. Se ocorrerem infecções, serão tratadas com antibióticos^{11,21,39,43-45}.

7. MONITORAMENTO

Devem ser realizados os seguintes exames antes do início do tratamento com imatinibe^{40,73-75}:

- ✓ Hemograma com contagem de plaquetas;
- ✓ Sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- ✓ Dosagens séricas das enzimas pancreáticas;
- ✓ Dosagens séricas das transferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL);
- ✓ Dosagem sérica de ureia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- ✓ Beta-HCG nas mulheres em idade fértil;
- ✓ Estudo da coagulação sanguínea, incluindo fibrinogênio;
- ✓ Exame parasitológico de fezes;
- ✓ Exame sumário de urina;
- ✓ Eletrocardiograma e ecocardiograma; e
- ✓ Radiografia simples de tórax em PA e perfil.

Nota: Para a monitorização laboratorial, devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolo utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, da imunofenotipagem, dos achados citogenéticos e moleculares, idealmente com determinação quantitativa DRM na medula óssea.

Nota: Controles periódicos do líquido serão realizados por ocasião das injeções intratecais previstas na conduta ou protocolo institucionais adotados.

8. GESTÃO E CONTROLE

Pacientes com 19 ou mais anos diagnosticados com LLA Ph+ devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia, com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

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

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica).

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

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

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

NOTA 1 – O mesilato de imatinibe, de uso preconizado nesta DDT, é, hoje, adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por esses, aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“Tabela do

SUS”) não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Assim, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de outros medicamentos contra a LLA, observando os presentes DDT, que eles, livremente, padronizem, adquiram e forneçam, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento, seja o hospital público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 – Em caso de LLA, o uso do inibidor de tirosinoquinase é associado aos outros antineoplásicos do esquema terapêutico e, assim, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adulto, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda:

03.04.06.007-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 1ª linha

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

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

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

9. 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 nestas Diretrizes.

10. REFERÊNCIAS

1. Silva BN, Felipe MFB, Martins ML, Dias RG, Nascimento TS, Alves KRL. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVO DE LINHAGEM B: RELATO DE CASO. Hematol Transfus Cell Ther. 2020;
2. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Leukemia and Lymphoma. 2019.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May;127(20):2391–405.
5. Tekgündüz E, Göker H, Kaynar L, Sari I, Pala Ç, Doğu MH, et al. Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Daily Practice: A Multicenter Experience. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2016;

6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
7. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2020;
8. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2013;
9. Fullmer A, O’Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Emerging therapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2010.
10. Wang W, Cortes JE, Lin P, Beaty MW, Ai D, Amin HM, et al. Clinical and prognostic significance of 3q26.2 and other chromosome 3 abnormalities in CML in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2015;
11. INCA. Leucemia Linfóide Aguda em Adulto. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(3):309–12.
12. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. 130 p.
13. M. S. Management of childhood acute lymphoblastic leukemia: The current bfm strategy. *Ann Hematol*. 2015;
14. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan adult leukemia study group. *J Clin Oncol*. 2006;
15. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia Chromosome–like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017.
16. Li C, Mi JQ, Wang J. Advances in Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*. 2020.
17. Ministério da Saúde (Brasil). CONITEC- Testes de diagnóstico e monitoramento das leucemias. 2019.
18. DeFilipp Z, Langston AA, Chen Z, Zhang C, Arellano ML, El Rassi F, et al. Does Post-Transplant Maintenance Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors Improve Outcomes of Patients With High-Risk Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia? *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2016;
19. Gruber F, Mustjoki S, Porkka K. Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2009.
20. Wieduwilt MJ. How should we treat older adults with Ph+ adult ALL and what novel approaches are being investigated? *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2017.
21. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O’Brien S, Ravandi F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment options. *Curr Oncol Rep*. 2012;
22. Thomas X, Dombret H. Treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2008.
23. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-

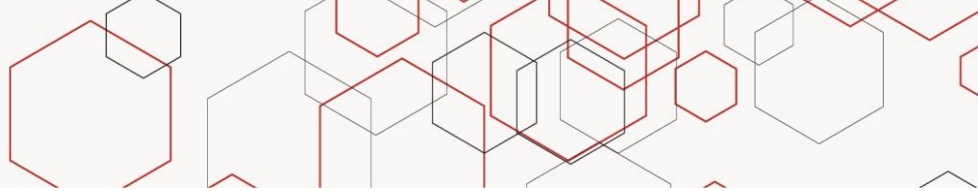
- positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;
24. Cook J, Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2020.
 25. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: State-of-the-art treatment and future directions. *Journal of Hematology and Oncology*. 2020.
 26. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman A V., Durrant IJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the International ALL T. *Blood*. 2009;
 27. Moorman A V., Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;
 28. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;
 29. Lee S, Kim DW, Cho B, Kim YJ, Kim YL, Hwang JY, et al. Risk factors for adults with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in remission treated with allogeneic bone marrow transplantation: The potential of real-time quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction. *Br J Haematol*. 2003;
 30. Paul S, Rausch CR, Welch MA, Kantarjian HM, Jabbour EJ. SOHO State of the Art Update and Next Questions: Advances in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019.
 31. Ravandi F. Current management of Philadelphia chromosome positive ALL and the role of stem cell transplantation. *Hematology*. 2017;
 32. Park JH. Managing older adults with Ph-negative ALL: What is new? Recent advances in treating older adults with ALL. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2021.
 33. Ministérios da Saúde (Brasil). Secretaria de atenção à Saúde. PORTARIA N° 312, DE 27 DE MARÇO DE 2013. Protocolo de tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto com mesilato de imatinibe. 2013.
 34. Schaffel R, Simões BP. Phyladelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008.
 35. Ministério da Saúde. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Portaria GM/MS 1831 de julho de 2020. 2020;
 36. Ministério da Saúde. Portaria n° 115. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas - Tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de crianças e adolescentes com mesilato de imatinibe. 2012;
 37. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;
 38. Zanichelli M, Colturato V, Simões B, Sobrinho J, Ikoma M, Ribeiro A. Consenso Brasileiro de Transplante de Células-Tronco Hematopoieticas (TCTH) Indicações de Transplante

- de Células-Tronco. SBTMO- Soc Bras Transpl Medula Óssea. 2015;
39. Chile. Subsecretaría de Salud. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVO EN MAYORES DE 15 AÑOS. 2020;
 40. Ohno R. Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Current Oncology Reports*. 2008.
 41. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, Passerini CG, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016;
 42. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, Cayuela JM, Hayette S, Vekemans MC, et al. Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;
 43. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Kumar A. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia In First Complete Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*. 2010;116(21):3511–3511.
 44. Wells J, Jain N, Konopleva M. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: Progress in a new cancer subtype. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;
 45. Webster JA, Luznik L, Tsai HL, Imus PH, DeZern AE, Pratz KW, et al. Allogeneic transplantation for Ph1 acute lymphoblastic leukemia with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2020;4(20):5078–88.
 46. PORTARIA Nº 2.600 (21 DE OUTUBRO DE 2009). Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.
 47. REDOME. Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea.
 48. Gleißner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JWG, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: A prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002;
 49. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002;
 50. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;
 51. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;
 52. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;
 53. J.-M. R, A. O, M. G, B. V, S. B, J. E, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010;
 54. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, Bornhäuser M, Bug G, Scheuring UJ, et al. Early

- molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL). *Blood*. 2005;
55. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA study group. *Haematologica*. 2010;
 56. Ministérios da Saúde (Brasil). Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes / Intolerantes ao mesilato de imatinibe. 2020;
 57. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;
 58. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;
 59. Novartis Biociências S.A. Bula de medicamento: Glivec® (mesilato de imatinibe) Comprimido 100 mg e 400 mg. 2019.
 60. O.A. G, E.N. P, V.V. T, A.N. S, L.A. K, G. B, et al. De-intensification of the chemotherapy did not affect the outcome of Ph-positive acute lymphocytic leukemia patients in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2016;
 61. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, Socié G, Rambaldi A, Volin L, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;
 62. Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, Parker PM, Stein AS, Margolin K, et al. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia*. 1999;
 63. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2018;
 64. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Seol M, Lee YS, et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2005;
 65. Cortes JE, Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. 5-Year Updates from the Pivotal Phase 2 Ponatinib PACE Trial: Efficacy, Safety and Landmark Analysis in Heavily Pretreated Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;
 66. Hamerschlak N, Seber, Luis Fernando da S Bouzas A, Silla L, Ruiz MA. Diretrizes da SBTMO. *Soc Bras Transpl Medula Óssea*. 2013;322.
 67. Ministérios da Saúde (Brasil). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. 2014;
 68. Chew S, Short NJ, Kantarjian HM, Jabbour E. Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Hematologic Malignancies*. 2021.
 69. M. Y, H. K, F. R-K, N.J. S, E. J. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic

- leukemia in adults: Current treatments and future perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;
70. BRASIL. Células-Tronco Hematopoéticas. Ministério Da Saúde Instituto Nacional José Alencar Gomes Da Silva (Inca). 2012. 45–70 p.
 71. Maino E, Sancetta R, Viero P, Imbergamo S, Scattolin AM, Vespignani M, et al. Current and future management of Ph/BCR-ABL positive ALL. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2014.
 72. Yurkiewicz I, Craig J, Muffly L. Hematopoietic Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome Negative Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in the Modern Era of Immune Therapy. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2020.
 73. Chen H, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Zhao XY, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2012;
 74. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006.
 75. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020.
 76. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;
 77. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366.
 78. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. (Available from URL http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). 2012;
 79. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011.
 80. Chilkulwar A, Fazal S, De Yao JT, Padhi P, Khan C, Lister J. Induction Therapy with Dasatinib and Prednisone for Patients with Philadelphia Positive ALL. *Blood*. 2015;
 81. Lee HJ, Kantarjian HM, Thomas DA, Faderl S, Koller C, Ferrajoli A, et al. Long-Term Follow-up of Combined Hypercvad (hCVAD) Regimen with Dasatinib (Db) in the Front Line Therapy of Patients (pts) with Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2011;
 82. Yoon JH, Yhim HY, Kwak JY, Ahn JS, Yang DH, Lee JJ, et al. Minimal residual disease-based effect and long-term outcome of first-line dasatinib combined with chemotherapy for adult Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2016;
 83. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;

84. F. R, S. O, R. G, S.H. F, D.A. T, J.A. B, et al. Final report of single-center study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;
85. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph +) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;
86. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;
87. F. R, M. O, S. O, S.J. F, C.S. H, J.Y.C. W, et al. Multi-center us intergroup study of intensive chemotherapy plus dasatinib followed by allogeneic stem cell transplant in patients with philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia younger than 60. *Blood*. 2015;
88. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, Garcia-Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2016;
89. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015.
90. Papayannidis C, De Benedittis C, Soverini S, Iacobucci I, Abbenante MC, Sartor C, et al. Ponatinib Is Well Tolerated and Active In Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (PH+ ALL) and Advanced Phase Of Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Harboring T315I Mutation: The Bologna Experience. *Blood*. 2013;
91. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: A study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;
92. Gorin NC, Labopin M, Piemontese S, Arcese W, Santarone S, Huang H, et al. T-cell-replete haploidentical transplantation versus autologous stem cell transplantation in adult acute leukemia: A matched pair analysis. *Haematologica*. 2015;
93. Hallböök H, Hägglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Björkholm M, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: The Swedish Adult ALL Group experience. *Bone Marrow Transplant*. 2005;
94. Burke MJ, Trotz B, Luo X, Baker KS, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: Impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2009;
95. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, Sanders JE, Gooley TA, Martin PJ, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2007;
96. Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, Chiattonne A, Luthra R, Anderlini P, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;
97. Rea D, Legros L, Raffoux E, Thomas X, Turlure P, Maury S, et al. High-dose imatinib mesylate combined with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction



therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006;

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Mesilato de Imatinibe

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de MESILATO DE IMATINIBE para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC).

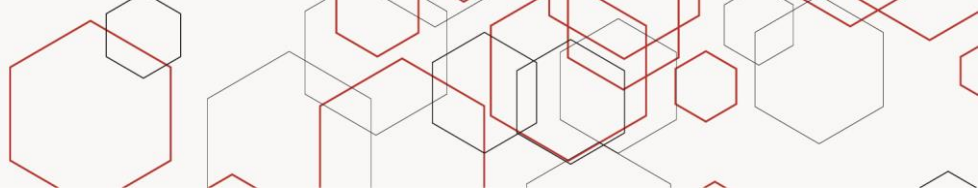
Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

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

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

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

- o mesilato de imatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- o mesilato de imatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com mesilato de imatinibe;
- o mesilato de imatinibe é excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- efeitos adversos: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia, câibras musculares, artralgia, erupção cutânea, edemas superficiais periorbitários ou dos membros inferiores, alopecia, conjuntivite, hiperlacrimação, dispneia, epistaxe, neutropenia, trombocitopenia e anemia são frequentes. Raramente ocorrem derrame pleural, ascite, edema pulmonar e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial, desidratação, hiperuricemia, hipocalcemia, gota, hipofosfatemia, hipercalemia, hiponatremia, depressão, ansiedade, diminuição da libido, confusão mental, hemorragia cerebral, síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, sonolência, enxaqueca, comprometimento da memória, edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, hemorragia vítrea, glaucoma, vertigem, zumbido, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, taquicardia, pericardite, tamponamento cardíaco, hematoma, hipertensão, hipotensão, rubor, extremidades frias, tromboembolismo, fibrose pulmonar, pneumonite intersticial, hemorragia gastrointestinal, melena, úlcera gástrica, gastrite, eructação, boca seca, colite, diverticulite, obstrução intestinal, pancreatite, icterícia, hepatite, hiperbilirrubinemia, insuficiência hepática, petéquias, sufusão, aumento da sudorese, urticária, onicoclase, reações de fotossensibilidade, púrpura, hipotricose, queilite, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele, psoríase, dermatite esfoliativa, erupções bolhosas, angioedema, erupção cutânea vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), dor



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

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

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

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

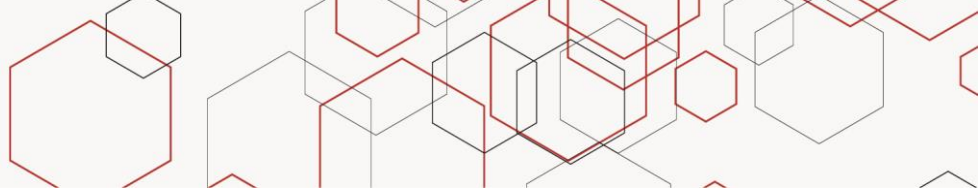
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:	
Nome de responsável legal, se aplicável:	
Documento de identificação do responsável legal:	

Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico responsável:	CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável	Data:



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade das Diretrizes

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

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

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

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

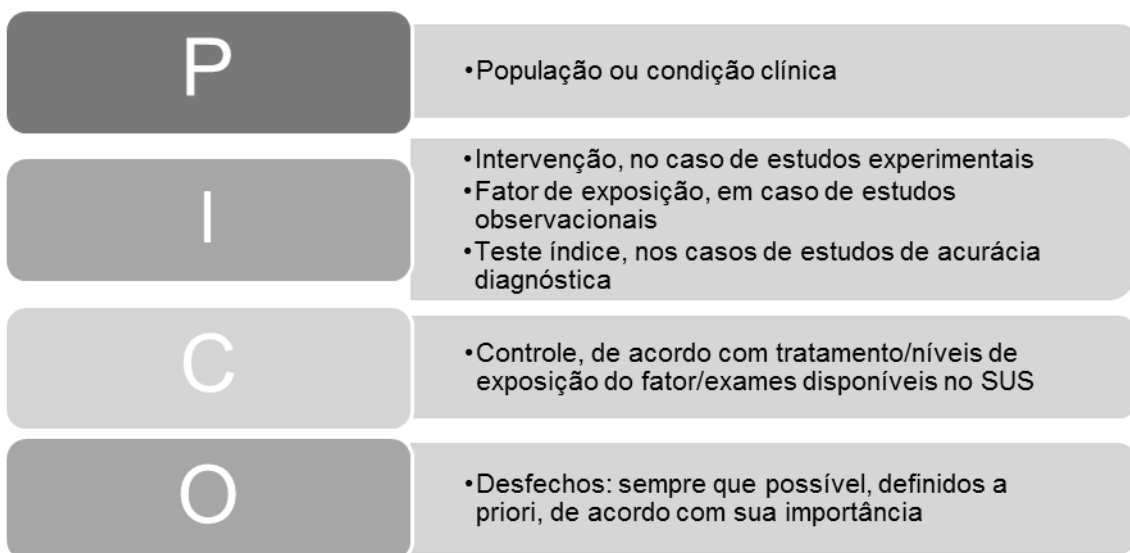


Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

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

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

Quadro A. Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador das Diretrizes Diagnósticas e terapêuticas.

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

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

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

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

3. Busca da evidência

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

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

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

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum

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

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

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*), de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações⁶. Os metodologistas mediaram as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação⁶.

A) Questões de Pesquisa

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

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

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

Total: 117 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

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

AND

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

AND

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

Total: 138 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

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

3) Descrição dos estudos e seus resultados

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

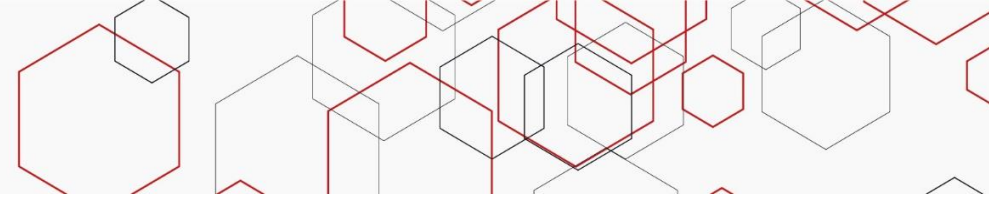


Tabela A. Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Chilkulwar et al. 2015 ⁸⁰	Série de casos retrospectiva, unicêntrico	Revisar os casos de pacientes com LLA Ph+ tratados na fase de indução com dasatinibe e prednisona	Pacientes com LLA Ph+ tratados na fase de indução com dasatinibe e prednisona, e que receberam TMO alogênico como terapia pós-remissão	Terapia de indução com dasatinibe 100mg ou 140mg/dia até RHC. Prednisona 60mg/m ² /dia até dia 24, redução até a interrupção no dia 32. Quimioterapia com MTX e Ara-C foi administrada 2x durante o período de indução	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de pequena série de casos não controlada
Lee et al. 2011 ⁸¹	Série de casos (resumo de congresso)	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia HCVAD como tratamento de primeira linha em pacientes com LLA Ph+	Pacientes adultos recém diagnosticados com LLA Ph+ (26%), LLA Ph+ e outras anormalidades (62%) e LLA Ph- BCR/ABL positivo (12%)	Dasatinibe 50mg oral 2x/dia ou 100mg 1x/dia nos primeiros 14 dias de cada um de 8 ciclos de HCVAD. Pacientes em RC receberam manutenção com dasatinibe + prednisona mensal + vincristina por 2 anos, seguido por dasatinibe indefinidamente. Após 2 anos, o protocolo sofreu uma emenda e os pacientes receberam 100mg de dasatinibe nos primeiros 14 dias do ciclo 1 e 70mg/dia nos 7 ciclos seguintes + 2 doses de rituximabe 375mg/m ² nos primeiros 4 ciclos	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de pequena série de casos não controlada
Yoon et al. 2016 ⁸²	Série de casos (estudo fase 2), multicêntrico	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia no tratamento inicial de pacientes adultos com LLA Ph+	Pacientes adultos (15-65 anos) com LLA Ph+	Ciclo de HCVAD alternando com citarabina em dose alta + MTX; Profilaxia SNC (IT tripla), seguida de ciclo de 4 semanas de monoterapia com dasatinibe 100mg 1x/dia imediatamente após recuperação de neutrófilos ($\geq 1 \times 10^9/L$) e plaquetas ($\geq 50 \times 10^9/L$). Administrados até 4 ciclos de dasatinibe	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada
Foa et al. 2011 ⁸³	Série de casos (estudo fase 2), multicêntrico	Avaliar eficácia do dasatinibe no tratamento inicial de adultos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+, virgens de tratamento quimioterápico. Permitido uso prévio de esteróides	Prednisona em doses crescentes (10-60mg/m ² /dia) por 7 dias na pré-fase. Dasatinibe 70mg 2x/dia por 84 dias + prednisona 60mg/m ² /dia até dia 24, seguida de redução e interrupção no dia 32. MTX IT nos dias 22 e 43	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada
Ravandi et al. 2015 ⁸⁴⁻⁸⁷	Série de casos (estudo fase 2), unicêntrico	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia no tratamento inicial de pacientes adultos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+. Foi permitida a inclusão de 9 pacientes que receberam quimioterapia prévia	Dasatinibe 50mg 2x/dia (nos primeiros 42 pacientes) ou 100mg 1x/dia nos primeiros 14 dias de cada um dos 8 ciclos de quimioterapia HCVAD alternando com citarabina em dose alta + MTX	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Rousset et al. 2016 ⁴¹	Série de casos (estudo fase 2), multicêntrico	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia no tratamento inicial de pacientes idosos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+, virgens de tratamento quimioterápico. Permitido uso prévio de esteroides ou dose única de vincristina	Pré-fase com dexametasona 10mg/dia nos dias -7 a -3. Indução: de ciclo de 4 semanas com dasatinibe 140mg 1x/dia + vincristina semanal 2mg/EV + dexametasona 40mg por 2 dias. Consolidação: dasatinibe 100mg/dia, MTX 1000mg/m ² EV no dia 1 e asparaginase 10000 IU/m ² IM no dia 2 nos ciclos 1, 3, 5, e citarabina 1000mg/m ² EV a 12/12h nos dias 1, 3, 5 nos ciclos 2, 4, 6, em ciclos de 4 semanas. Manutenção: dasatinibe 100 mg/dia seguido de 6-mercaptopurina (60 mg/m ² /dia) e MTX (25mg/m ² /semana) VO 1x/mês, e dexametasona/vincristina a cada 2-3 meses até 24 meses. Pós-manutenção: monoterapia com dasatinibe	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	Estudo comparativo não randomizado, com análise de escore de propensão	Avaliar resultados clínicos de pacientes com LLA Ph+ tratados com quimioterapia HCVAD + ponatinibe <i>versus</i> quimioterapia HCVAD + dasatinibe	110 pacientes adultos sem tratamento prévio, provenientes de 2 estudos fase 2 similares, que foram pareados utilizando escore de propensão	Ponatinibe 45mg/dia durante 2 semanas na fase de indução e 30mg/dia a partir do ciclo 2, com redução adicional para 15mg/dia quando obtida RCM	NR	Baixo risco: O estudo tem a limitação de ser retrospectivo, mas utilizou análises que minimizam vieses de comparações não randomizadas

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

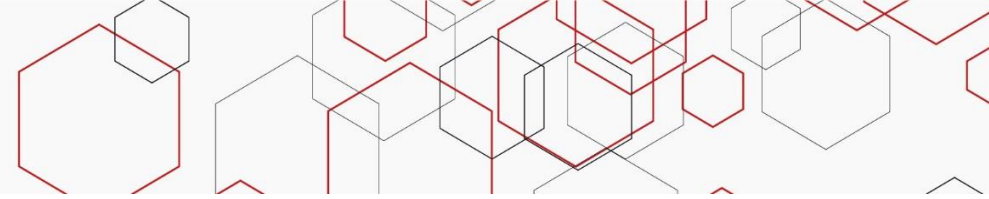


Tabela B. Características dos pacientes.

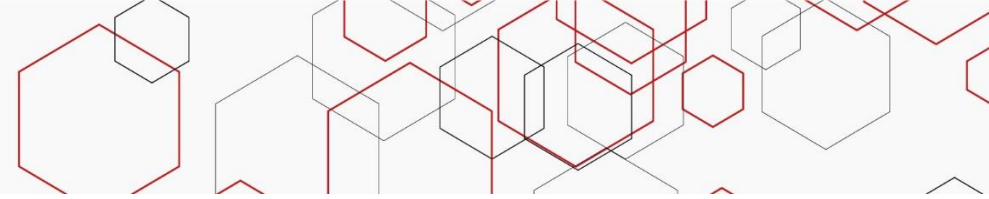
Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade	Idade, controle	% sexo masculino	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Chilkulwar et al. 2015 ⁸⁰	15	NA	62 (19-73)	NA	33,3	NA	41,5 dias (22-69)	0/15 (na fase de indução)	NA	11,7 meses (4,1-40)
Lee et al. 2011 ⁸¹	61	NA	56 (22-80)	NA	NR	NA	NR	NR	NR	21 meses (4-58)
Yoon et al. 2016 ⁸²	51	NA	46 (19-64)	NA	53	NA	Mediana de 2 ciclos (1-4)	6/51 (11,8)	Descontinuação temporária, nenhuma por evento adverso sério	54 meses (40-63)
Foa et al. 2011 ⁸³	55 (dados de 53 pacientes incluídos)	NA	53,6 (23,8-76,5)	NA	47	NA	Máximo 84 dias (protocolo)	4/53	Derrame pleural, náusea/vômito, proteinúria, elevação TGO/TGP	24,8 meses (8,9-35,3)
Ravandi et al. 2015 ⁸⁴⁻⁸⁷	72	NA	55 (21-80)	NA	55	NA	Mediana de 6 ciclos (1-8)	12/62	Derrame pleural (6), hipertensão pulmonar (2), sangramento GI (2), outros (2)	67 meses (33-97)
Rousselot et al. 2016 ⁴¹	71	NA	69 (59-83)	NA	42	NA	7,8 meses (0,6-72,4)	59/71 (83)	Recaída ou óbito (38), evento adverso (14), transplante (7)	32 meses (2-88)
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	41	41	57 (27-80)	55 (22-75)	NR	NR	Resposta medida em 3 meses	NR	NR	30 meses no grupo tratamento e 65 meses no grupo controle

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



Tabela C. Desfechos de eficácia.

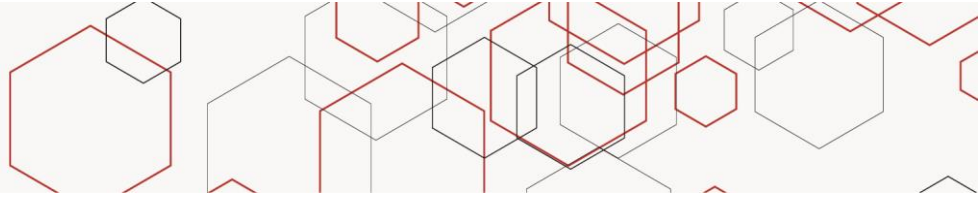
Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Chilkulwar et al. 2015 ⁸⁰	NA	Mortalidade: 0/15 (durante fase de indução) SG: 354 dias (57-1061) SLP: 315 dias (57-1061)	RHC: 14/15 (93,3) RCC: 11/15 (73) RMM: 5/15 (33)	Tempo até RCC 42 dias (22-69)	NR
Lee et al. 2011 ⁸¹	NA	SG após resgate: 6,7 meses (0,6-24,4) SLP após resgate: 5,3 meses (0,7-17,3) SLP em 3 anos: 49% SG em 3 anos: 62% Mortalidade: 16/61 (26)	RC: 57/61 (94)	NR	NR
Yoon et al. 2016 ⁸²	NA	Mortalidade: 25/51 (49) SLP: 52% (IC 95% 37,4%-64,7%) SG: 51% (IC95% 36,6%-63,6%)	RC até o segundo ciclo: 46/49 (93,9) RMM até o segundo ciclo: 38/49 (77,6) DRM até o segundo ciclo: 22/49 (44,9)	Não reportado	RC: 12 (2-24) Incidência cumulativa de recidiva em 4 anos: 15/51(30)
Foa et al. 2011 ⁸³	NA	Mortalidade: 19/53 (35,8) SG: 30,8 meses (NR) SLP: 21,5 meses (NR)	Resposta à indução: RHC: 53/53 (100)	RHC: 23 dias (NR)	Tempo até recidiva: 5,9 (2,8-23,6) Incidência cumulativa de recidiva em 20 meses: 30,9% (IC95% 29,6%-32,3%)
Ravandi et al. 2015 ⁸⁴⁻⁸⁷	NA	Mortalidade: 39/72 SG: 47 meses (0,2-97) SLP: 31 meses (0,3-97)	Resposta à indução: RC: 69/72 (96) RCC: 59/69 (83) RCM: 5/69 (7,2) RMC: 45/69 (65) RMM, mas não completa, em 4 semanas (mediana): 19/69 (28) Após recaída: RC: 7/14 (50) RC com recuperação incompleta: 2/14 (14) RG: 9/14 (64)	RMM mas não completa: 4 semanas (2-38) DRM: 3 semanas (2-37)	NR



Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Rousselot et al. 2016 ⁴¹	NA	Mortalidade: 49/71 (69) SG: 25,8 meses SG: 45% (43%-67%) Sobrevida livre de evento (obito, recidiva hematológica): 18,9 meses SLP: 19,1 meses	RC: 67/71 (96) DRM: 33/55 (60) RMM: 36/55 (65)	NR	Até recidiva: 36/71 (51) Incidência cumulativa de recaída em 5 anos: 54% (IC95% 42-66)
	Dasa	SLP em 3 anos: 69% SG em 3 anos: 83% Mortalidade: 6/41 (14,6%)	RCC na RC: 31/33 (94%) RMM na RC: 68% RMC na RC: 13/13(47%) RC após indução: 41/41(100%) DRM negativa no dia 21 da terapia de indução: 29/40(73%) RMC em 3 meses: 16/19 (84%)	NR	NR
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	Controle	SLP em 3 anos: 46% SG em 3 anos: 56% Mortalidade: 21/41 (51,2%)	RCC na RC: 28/32 (88%) RMM na RC: 50% RMC na RC: 6/16 (38%) RC após indução: 38/41(95%) DRM negativa no dia 21 da terapia de indução: 19/35(54%) RMC em 3 meses: 10/16 (63%)	NR	NR
	P para proporções ou HR	SLP em 3 anos: p=0,04 SG em 3 anos: p=0,03 Mortalidade: p não reportado SLP: HR 0,9 (IC95%0,3-0,78) p=0,003 SG: HR 0,37 (IC95% 0,21-0,67) p=0,001	RRC na RC: p=0,37 RMM na RC: p=0,27 RMC após indução: p=0,56 RC após indução: p=0,36 DRM negativa: p=0,10 RMC em 3 meses: p=0,25	NA	NA

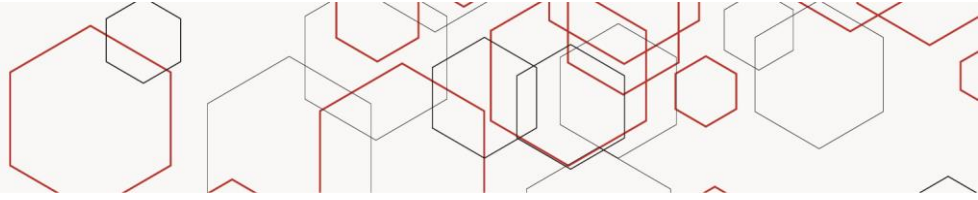
N: número de pacientes; Dasa: dasatinibe; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NA: não se aplica; NR: não reportado; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; RHM: Resposta hematológica maior; RHC: Resposta hematológica completa; RC: remissão completa; DRM: Doença residual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

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


Tabela D. Eventos adversos.

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

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



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

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

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

Total: 44 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

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

AND

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

AND

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

Total: 56 referências

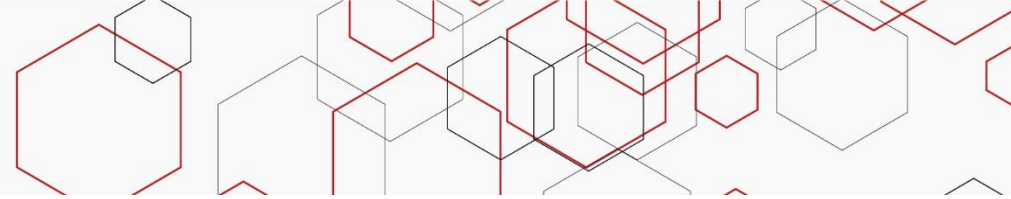
Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

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

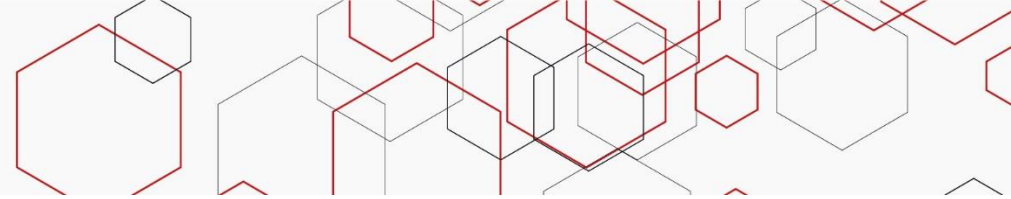
3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela E. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela F. As Tabelas G e H apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.


Tabela E. Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	Estudo comparativo não randomizado, com análise de escore de propensão	Avaliar resultados clínicos de pacientes com LLA Ph+ tratados com quimioterapia HCVAD + ponatinibe <i>versus</i> quimioterapia HCVAD + dasatinibe.	110 pacientes adultos sem tratamento prévio, provenientes de 2 estudos fase 2 similares, que foram pareados utilizando escore de propensão	Ponatinibe 45mg/dia durante 2 semanas na fase de indução e 30mg/dia a partir do ciclo 2, com redução adicional para 15mg/dia quando obtida RCM	NR	Baixo risco: O estudo tem a limitação de ser retrospectivo, mas utilizou análises que minimizam vieses de comparações não randomizadas
Jabbour et al. 2015 ⁸⁹	Série de casos, unicêntrico fase 2	Avaliar eficácia e segurança da terapia combinada de ponatinibe + quimioterapia HCVD	37 pacientes adultos com LLA Ph+ consecutivos tratados e não tratados previamente	Ponatinibe 45mg/dia VO nos primeiros 14 dias do ciclo 1 e continuamente durante os 7 ciclos seguintes de quimioterapia de consolidação. Após 8 ciclos de HCVAD e ponatinibe, foi administrada terapia de manutenção de 45mg/dia de ponatinibe VO durante 2 anos. Administrada vincristina EV no dia 1 e prednisona VO 200mg/dia nos dias 1-5. Intensificação da HCVAD e ponatinibe nos meses 6 e 13 (mesmo esquema da indução). Após, ponatinibe 45mg/dia VO indefinidamente na manutenção	NA	Alto risco: série de casos com o objetivo de avaliar eficácia
Cortes et al. 2013 ⁸	Série de casos, multicêntrico (66 centros), fase 2	Avaliar a eficácia e segurança do ponatinibe	Pacientes adultos (449) com LMC em fase crônica, LMC em fase acelerada, LMC em fase de blástica ou LLA Ph+ com resistência ao ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe ou com a mutação T315I (6 coortes)	Ponatinibe 45mg/dia VO. Desfechos avaliados ao final do ciclo 1 (28 dias), ciclo 2 e a cada 2 meses.	NA	Alto risco: série de casos com o objetivo de avaliar eficácia
Papayannidis et al. 2013 ⁹⁰	Série de casos	Avaliar a eficácia e segurança do ponatinibe	Pacientes adultos com LLA Ph+ avançada e LMC, resistentes ou intolerantes aos iTK administrados previamente	Ponatinibe 45mg/dia VO	NA	Alto risco: série de casos com o objetivo de avaliar eficácia (resumos de congresso)

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


Tabela F. Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Pona	Idade, controle	% sexo masculino Pona	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	41	41	57 (27-80)	55 (22-75)	NR	NR	Resposta ao tratamento avaliada em 3 meses	NR	NR	30 meses no grupo tratamento e 65 meses no grupo controle
Jabbour et al. 2015 ⁸⁹	37, sendo 34 não tratados previamente e 3 tratados previamente	NA	51 (27-75)	NA	20/37(54)	NA	NR	11/37	EA (2), opção de troca de medicamento (dasa: 8 e Nilo: 1)	26 meses (15-39)
Cortes et al. 2013 ⁸	449 no total, sendo 48 LMC na fase blástica ou LLA Ph+ com resistência ou intolerância ao dasa/Nilo, 46 LMC na fase blástica ou LLA Ph+ + mutação T351I	NA	Exclusiva para pacientes LLA Ph+: 62 (20-80)	NA	NR	NA	12,8 (1 dia - >24,8 meses) - dados gerais para as 6 coortes.	31/32 (97%) - exclusivo para a coorte LLA Ph+	Progressão da doença (17), EA (2), óbito (6), retirou consentimento (3), Outras razões (6), Ausência de eficácia (4), Decisão médica (1)	6 meses (0,1-19) - exclusivo para LLA Ph+
Papayannidis et al. 2013 ⁹⁰	Relato 2013a: 14 pacientes, sendo 12 LLA Ph+ e 2 LMC fase blástica. Relato 2013b: 17 pacientes, sendo 14 LLA Ph+ e 3 LMC fase blástica	NA	Relato 2013a: 55 (18-94) Relato 2013b: 64 anos (23-77)	NA	Relato 2013a: 6/14 (43%). Relato 2013b: 8/17 (47)	NA	Relato 2013b: 139 dias (14->540)	Relato 2013a: 7/14 (50%). Relato 2013b: 12/17 (71)	Relato 2013a: ausência de eficácia (5), TMO (2). Relato 2013b: progressão da doença (5), TMO (6), Intolerância (1)	Relato 2013a: 80 dias (15->225) Relato 2013b: 284 dias (8->540)

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

Tabela G. Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
	Dasa	SLP em 3 anos: 69% SG em 3 anos: 83% Mortalidade: 6/41 (14,6%)	RCC na RC: 31/33 (94%) RMM na RC: 68% RMC na RC: 13/13(47%) RC após indução: 41/41(100%) DRM negativa no dia 21 da indução: 29/40(73%) RMC em 3 meses: 16/19 (84%)	NR	NR
Sasaki et al. 2016 ⁸⁸	Controle	SLP em 3 anos: 46% SG em 3 anos: 56% Mortalidade: 21/41 (51,2%)	RCC na RC: 28/32 (88%) RMM na RC: 50% RMC na RC: 6/16 (38%) RC após indução: 38/41(95%) DRM negativa no dia 21 da indução: 19/35(54%) RMC em 3 meses: 10/16 (63%)	NR	NR
	P para proporções ou HR	SLP em 3 anos: p=0,04 SG em 3 anos: p=0,03 Mortalidade: p não reportado SLP: HR 0,9 (IC95%0,3-0,78) p=0,003 SG: HR 0,37 (IC95% 0,21-0,67) p=0,001	RRC na RC: p=0,37 RMM na RC: p=0,27 RMC após indução: p=0,56 RC após indução: p=0,36 DRM negativa: p=0,10 RMC em 3 meses: p=0,25	NA	NA
Jabbour et al. 2015 ⁸⁹	NA	SG em 2 anos: 80% (IC 95%:63–90) SLP: 81% (IC 95%: 64-90)	RC: 36/36 (100%) RCC: 32/32 (100%) RMM: 35/37 (95%) RMC: 29/37 (78%) Citometria de fluxo negativa: 35/36 (97%) RHM: 13/32 (41)	RMM: 3 semanas (2-14) RMC: 11 semanas (2-96) DRM: 3 semanas (3-14)	NR
Cortes et al. 2013 ⁸	NA	SG em 12 meses: 40% SG em 2 anos: 21% SLP: 7%, mediana de 3 meses	RHM para resistente/intolerante: 5/10 (50) RHM para mutação T351I: 8/22 (36) RCM: 15/32 (47) RCM para resistente/intolerante: 6/10 (60) RCM para mutação T351I: 9/22 (41) RCC: 12/32 (38) RCC para resistente/intolerante: 5/10 (50) RCC para mutação T351I: 7/22 (32)	RHM: 2,9 semanas (1,6-24) RCM: 1 mês (0,9-3,7)	RHM: 3 meses (2-14) RCM: 3,7 meses (NR)
Papayannidis et al. 2013 ⁹⁰	NA	Relato 2013a: SG: 19 meses (11->44) Relato 2013b: Mortalidade por progressão de doença: 5/17 (29)	Relato 2013a: RHM: 12/14 (86) Relato 2013b: RHM maior: 13/17 (76)	Relato 2013a: RHM: 24 dias (NR)	NR

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

Tabela H. Eventos adversos.

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

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

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

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

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

Total: 120 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

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

AND

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

AND

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

AND

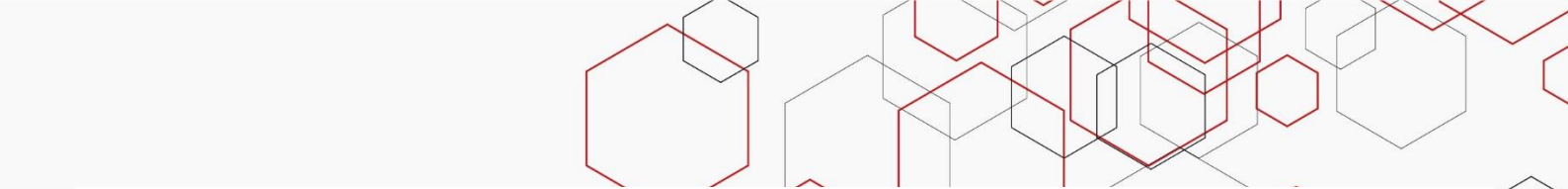
([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [embase]/lim

Total: 205 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

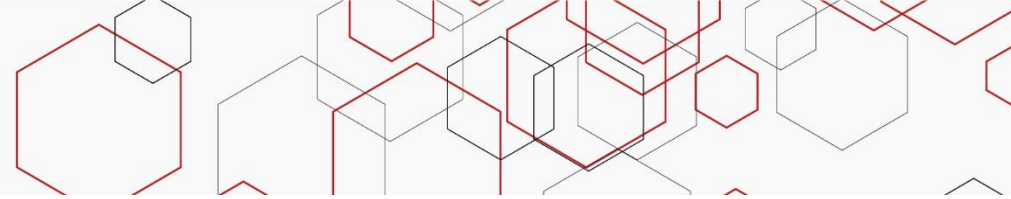
A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 325 referências (120 no MEDLINE e 205 no Embase). Destas, 33 foram excluídas por estarem duplicadas. Duzentas e noventa e duas referências foram triadas por



meio da leitura de título e resumos, das quais 12 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Três estudos foram excluídos por analisar o efeito das iTKs no pós-transplante considerando conjuntamente populações com LLA e LMC. Um estudo foi adicionalmente excluído por ser relato de caso. Seis estudos referem-se à manutenção do uso dos iTKs após TMO, ou seja, avaliaram iTKs no período pré e manutenção das iTKs no período pós-transplante, e foram considerados para a questão de pesquisa 5 (Qual a eficácia e segurança do tratamento com TKI na fase de manutenção pós-TMO?). Ao final, dois estudos foram selecionados por avaliarem o uso dos iTKs no período pós-transplante, como tratamento da recorrência molecular.

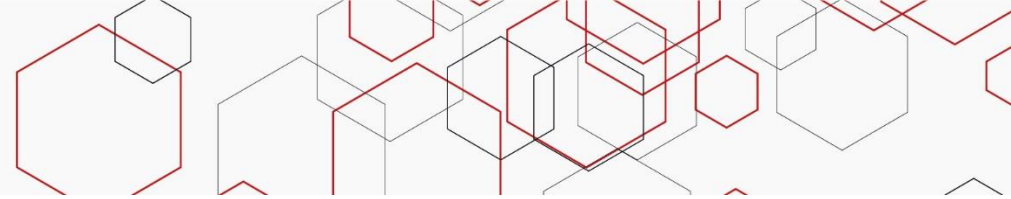
3) Descrição dos estudos e seus resultados

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


Tabela I. Características dos estudos.

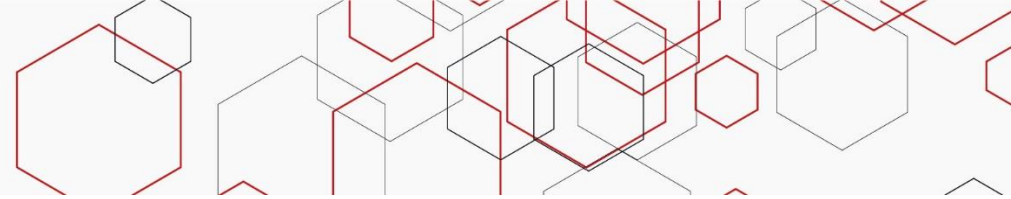
Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Nishiwaki et al. 2015 ⁹¹	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar o impacto da situação de DRM no momento do transplante alogênico nos desfechos pós-transplantes e avaliar os iTK no pós-TMO	Pacientes japoneses com pelo menos 16 anos que tenham realizado primeiro transplante para LLA Ph+ em resposta completa	A mediana de dias da administração dos iTK foi de 141 dias pós-transplante (21-1903). Imatinibe foi administrado em 85 pacientes, com mediana de dose de 400mg/dia; e o dasatinibe foi administrado em 18 pacientes, com mediana de dose de 100 mg/dia. Pós-transplante sem recorrência molecular (profilático) foi administrado em 34 pacientes; em recorrência molecular em 24 pacientes, em 42 pacientes com recorrência hematológica e 3 em tempos não conhecidos.	NA	Alto risco: análise retrospectiva não comparativa com o objetivo de avaliar eficácia.
Wassmann et al. 2005 ⁵⁴	Série de casos	Avaliar eficácia e segurança do imatinibe em pacientes com LLA Ph+ e evidência molecular de leucemia recorrente após TMO alogênico ou autólogo	Pacientes > 15 anos, com LLA Ph+ e fase blástica da LMC (não é informada a proporção de cada, mas o título menciona apenas LLA Ph+). Desta forma, foi inferido que a maioria dos pacientes incluídos era de LLA Ph+	Imatinibe dose oral inicial diária de 400mg, podendo ser escalonada para 600mg e subsequentemente 800mg/dia em pacientes que permaneceram bcr-abl+. As aspirações de medula óssea para citologia e análise de DRM foram programadas após os primeiros 28 dias de tratamento com Imatinibe e subsequentemente a cada 6 a 8 semanas durante o primeiro ano de terapia. 18/27 (67%) receberam imatinibe antes do transplante, sendo 9 na resposta completa, 1 durante tratamento de primeira linha e 9 no resgate	NA	Alto risco: série de casos com objetivo de avaliar eficácia.

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


Tabela J. Características dos pacientes.

Autor, ano	N	Idade	% sexo masculino	Tempo de tratamento pós TMO	Tempo entre o diagnóstico e o TMO	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento pós TMO
Nishiwaki et al. 2015 ⁵¹	432 pacientes, sendo que 277 receberam TMO em DRM- e 155 receberam TMO em DRM+. Do total de 425 pacientes com dados para administração de iTK pós-transplante, 103 receberam iTK pós-transplante	43 (16–68)	56%	NR	NR	NR	NR	NR
Wassmann et al. 2005 ⁵⁴	27 pacientes, sendo que 24 receberam TMO alogênico e 3 receberam TMO autólogo	48 (16-63)	14/27 (52)	Tempo entre transplante e início do imatinibe: 4,4 meses (1,1-19,2)	NR	10/27 (37)	Recorrência molecular (3), sem descrição de causa (6), óbito por AVC (1)	8,3 meses (0,9-31)

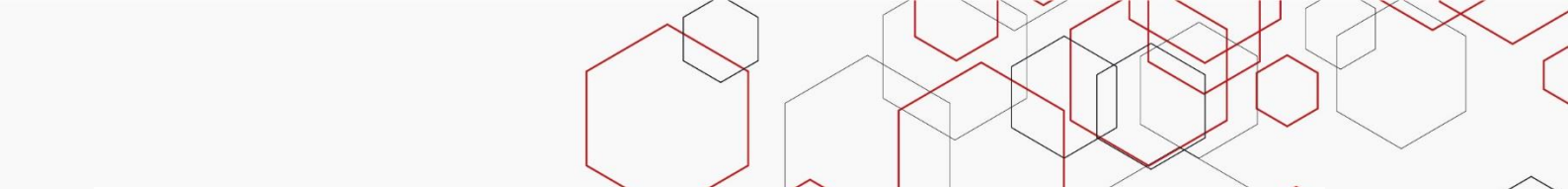
N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NR: não reportado; TMO: transplante de medula óssea; DRM: doença residual mínima; AVC: acidente vascular cerebral. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).


Tabela K. Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Nishiwaki et al. 2015 ⁹¹	Análise multivariada (presença e ausência de administração iTK profilático ou em RM): SLP: HR 2,07 (IC95% 1,38-3,10; p<0,000)1 RM: HR 16,7 (IC95% 10,3-27,2; p<0,0001) Mortalidade sem recorrência: HR 0,11 (IC95% 0,03-0,34; p<0,0001)	NR	NR	NR
Wassmann et al. 2005 ⁵⁴	SLP 1 ano em pacientes sem detecção de DRM: 91% ± 9% SG em 1 ano em pacientes sem detecção de DRM: 100% SLP em 13 meses em pacientes com detecção de DRM: 8% ± 7% SG em 13 meses em pacientes sem detecção de DRM: 23% ± 13% (valores de p para as comparações entre os subgrupos = < 0,001 para ambos os desfechos) SLP em 2 anos em pacientes sem detecção de DRM: 54.5% ± 21% SG em 2 anos em pacientes sem detecção de DRM: 80% ± 18% SG em 13 meses em pacientes com DRM em 13 meses: 23% ± 13%	RM: 15/27 (55) Probabilidade de recorrência: 52% ± 10% Remissão molecular: 14/27 (52) Probabilidade do paciente com DRM persistir após 3 meses de tratamento com imatinibe: <10% Recorrência durante tratamento: 0 Negatividade da PCR em pacientes não tratados com imatinibe antes do transplante (n=9): 6/9 (67)	Remissão molecular em 2 meses: n=9 Remissão molecular em 3 meses: n=2 Tempo até negativar por PCR: 1,5 meses (0,9-3,7)	Duração da remissão molecular em todos os pacientes: 6,6 meses (0,9-31) Duração da remissão molecular em pacientes detectados com DRM: 3,6 meses (0,9-6,6) Duração da remissão molecular em pacientes detectados sem DRM: 28,6 meses (NR)

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

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



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

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

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

Total: 383 referências

Data do acesso: 17/03/2017

EMBASE:

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

AND

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

AND

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

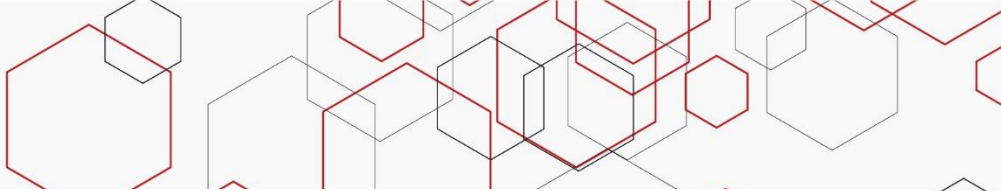
AND

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

Total: 54 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências



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

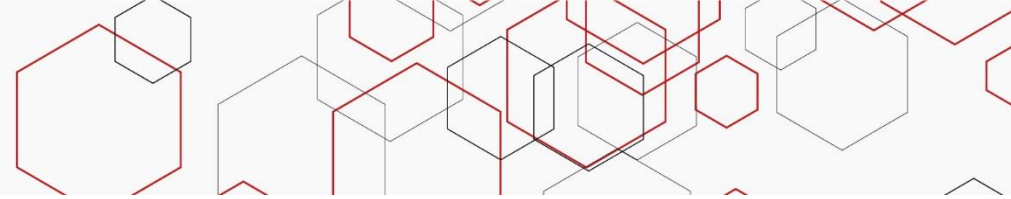
Não foram localizados os textos completos em versão eletrônica de sete citações publicadas nas décadas de 80 e 90. Adicionalmente, um estudo foi publicado no idioma Chinês. A avaliação da elegibilidade desses estudos foi realizada somente por meio das informações disponíveis nos resumos. Nenhum desses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

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

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

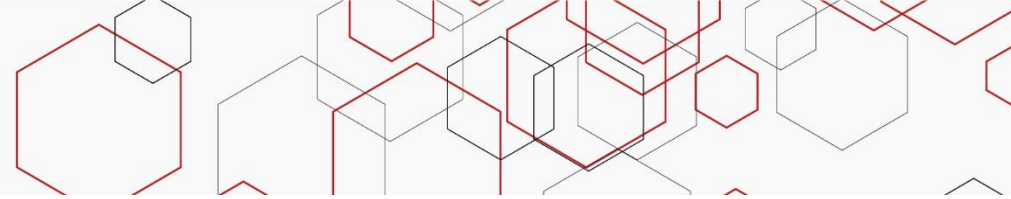
3) Descrição dos estudos e seus resultados

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


Tabela L. Características dos estudos.

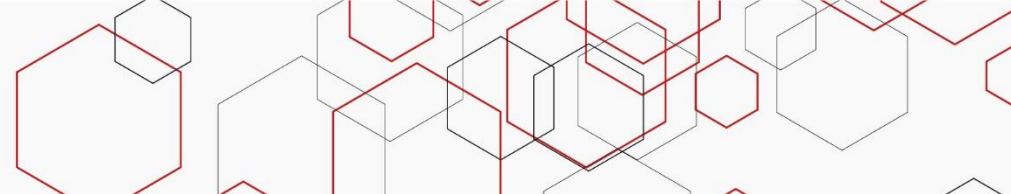
Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Gorin et al. 2015 ⁹²	Estudo retrospectivo, multicêntrico, com coortes pareadas por idade, diagnóstico, status do transplante (em R1 ou R2), intervalo desde o diagnóstico e status citogenético	Avaliar efeito do transplante de célula tronco autólogo ou alogênico haploidêntico em pacientes com LMC e LLA	Pacientes adultos com LMC e LLA que receberam transplante de células tronco autólogo (n=356, sendo 103 no grupo LLA) ou alogênico haploidêntico (n=188, sendo 56 no grupo LLA). Apresentou desfechos para pacientes com LLA Ph+ que receberam transplante autólogo (n=37) e alogênico (n=19)	Transplante alogênico haploidêntico	Transplante autólogo	Moderado-alto: apesar de ser um estudo observacional, houve pareamento dos pacientes
Hallbook et al. 2005 ⁹³	Estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico (8 centros na Suécia)	Avaliar efeito do transplante autólogo, alogênico de doador aparentado ou alogênico de doador não aparentado	Pacientes adultos (<16 anos) com LLA que receberam transplante de células tronco autólogo (n=67) ou alogênico de doador aparentado (n=78) ou alogênico de doador não aparentado (n=42)	Transplante alogênico (recomendado na R1 em pacientes <45anos). Condicionamento e profilaxia de DECH a critério de cada instituição	Transplante autólogo (recomendado na R1 em pacientes >45anos e naqueles sem doador compatível). Condicionamento e profilaxia de DECH a critério de cada instituição	Alto: estudo retrospectivo, com co-intervenções heterogêneas. Não apresentou número de pacientes com LLA Ph+ que recebeu cada tipo de transplante
LALA-94, 2004 ⁴⁹	Estudo de coorte prospectivo, avaliando pacientes com LLA de alto risco que receberam transplante alogênico quando houvesse doador compatível ou autólogo	Avaliar efeito do transplante de célula tronco autólogo ou alogênico em pacientes adultos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA de alto risco (n=1000) randomizados para receber diferentes tratamentos para indução. Após indução, dos 154 pacientes com LLA Ph+, 140 receberam transplante alogênico quando houvesse doador (n=75) ou autólogo (n=65)	Transplante alogênico	Transplante autólogo	Alto: trata-se de estudo observacional, com intervenções alocadas de acordo com a disponibilidade de doador
UKALLXII/ECOG 2993, 2009 ²⁶	Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico, avaliando pacientes com LLA que receberam transplante alogênico quando houvesse doador e ECR avaliando transplante autólogo vs quimioterapia	Avaliar o efeito do transplante alogênico em adultos com LLA e avaliar o efeito do transplante autólogo vs quimioterapia padrão. Dados apresentados apenas para pacientes LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+ (n=267). Pacientes que atingiram R1 (n=220), com <55anos e doador compatível receberam transplante alogênico (n=76). Os demais foram randomizados para transplante autólogo ou quimioterapia	Transplante alogênico com doador aparentado ou não aparentado. Condicionamento com irradiação de corpo inteiro; irradiação testicular (homens) + etoposide 60mg/kg EV. Profilaxia de DECH com ciclosporina e MTX	Transplante autólogo na ausência de doador compatível ou quimioterapia. Esquema de condicionamento pré transplante foi o mesmo em ambos os grupos	Alto: trata-se de estudo observacional, com intervenções alocadas de acordo com a disponibilidade de doador. Excluíram transplantes não realizados por protocolo

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


Tabela M. Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Alogênico	Idade, autólogo	% sexo masculino Alogênico	% sexo masculino Autólogo	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento
Gorin et al. 2015 ⁹²	19 no estrato LLA Ph+	37 no estrato LLA Ph+	42 (18-69), para todos LMC e LLA	43 (18-71), para todos LMC e LLA	59% (para todos LMC e LLA)	56% (para todos LMC e LLA)	214 dias (82-4172)	28 meses (1-87)
Hallbook et al. 2005 ⁹³	120 pacientes com LLA receberam transplante alogênico. Total de LLA Ph+ = 35 em R1 e 7 em R2 (ambos os tipos de transplante)	67 pacientes com LLA receberam transplante autólogo. Total de LLA Ph+ = 35 em R1 e 7 em R2 (ambos os tipos de transplante)	Considerando 120 pacientes com LLA: Doador aparentado: 32 (17-59); doador não aparentado: 31 (18-54)	Considerando 67 pacientes com LLA: 35 (17-66)	Considerando pacientes com LLA: 71/120 (59%)	Considerando pacientes com LLA: 40/67 (60%)	Pacientes LLA em R1: Média 5,4 meses (DP ± 2,5); Pacientes LLA após R1: Média 22 meses (DP ± 17,5)	Sobreviventes: 89 meses (17-197); transplante autólogo: 99 meses (57-197); doador aparentado: 92 meses (17-194); doador não aparentado: 48 meses (18-105)
LALA-94, 2004 ⁴⁹	75	65	42 (11-56) (De 154 pacientes com LLA Ph+)	42 (11-56) (De 154 pacientes com LLA Ph+)	89/154 (58%) (De 154 pacientes com LLA Ph+)	89/154 (58%) (De 154 pacientes com LLA Ph+)	Alogênico aparentado: 113 dias (90-192); Alogênico não aparentado: 138 (92-227); Autólogo: 128 (79-350)	5 anos
UKALLXII/EC OG 2993, 2009 ²⁶	Transplante alogênico 'por protocolo': 76 (com doador aparentado n:45 e não aparentado n:31)	Transplante autólogo: 7	40 (15-60) intervenção e controle. Neste grupo 95% pacientes <50 anos	40 (15-60) intervenção e controle. Neste grupo 77% pacientes <50 anos	56% (intervenção e controle)		Alogênico aparentado: 153 dias (79-284); Alogênico não-aparentado: 191 dias (113-276); Autólogo: NR	51 sobreviventes: 8 anos e 2 meses (3 anos - 14 anos)

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


Tabela N. Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida Transplante Alogênico	Mortalidade/Sobrevida Transplante Autólogo	p	Resposta Alogênico	Resposta Autólogo	p
Gorin et al. 2015 ⁹²	Pacientes LLA Ph+ transplantados em R1: Mortalidade não relacionada à recorrência: 7/17 (43) SLP: 4/17 (26) SG: 4/17 (26)	Pacientes LLA Ph+ transplantados em R1: Mortalidade não relacionada à recaída: 1/36 (4) SLP: 21/36 (60) SG: 27/36 (76)	Mortalidade: p = 0,0006 SLP: p = 0,005 SG: p = 0,001	Recorrência: 5/17 (32)	Recorrência: 13/36 (36)	p = 0,86
Hallbook et al. 2005 ⁹³	Pacientes transplantados em R1: SLP em 5 anos: 30% (IC95% 12-47%) Pacientes transplantados após R1: Sobrevida em 7 meses: 0%	Pacientes transplantados em R1: SLP em 5 anos: 0% Pacientes transplantados após R1: Sobrevida em 7 meses: 0%	SLP em 5 anos: p=0,04	NR	NR	NR
LALA-94, 2004 ⁴⁹	Mortalidade relacionada ao tratamento em 3 anos: 22% SG: 21,5 meses SLP: 34 meses	Mortalidade relacionada ao tratamento em 3 anos: 26% SG: 14,2 meses SLP: 34 meses	Mortalidade: p= NS	Recorrência: em 3 anos: 53% Recorrência em 5 anos: 58%	Recorrência em 3 anos: 77% Recorrência em 5 anos: 90%	p = 0,003
UKALLXII/ECOG 2993, 2009 ²⁶	SG em 5 anos: Aparentado: 44% (IC95% 29-59) Não aparentado: 36% (IC95% 19-52) SLE em 5 anos: Aparentado: 41% (IC95% 27-56) Não aparentado: 36% (IC95% 19-52) SLP em 5 anos: Aparentado: 57% (IC95% 40-73) Não aparentado: 66% (IC95% 48-85)	SG em 5 anos: Autólogo: 29% (IC95% 0-62) Quimioterapia: 19% (IC95%10-28) SLE em 5 anos: Autólogo: 29% (IC95% 0-62) Quimioterapia: 9% (IC95% 3-15) SLP em 5 anos: Autólogo: 44% (IC95% 1-88) Quimioterapia: 10% (IC95% 3-18)	NR	NR	NR	NR

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

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



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

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

Os demais estudos não apresentaram dados de segurança.

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

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

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

Total: 120 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

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

AND

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

AND

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

AND

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

Total: 205 referências

Data do acesso: 16/01/2017



2) Seleção das evidências

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

3) Descrição dos estudos e seus resultados

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

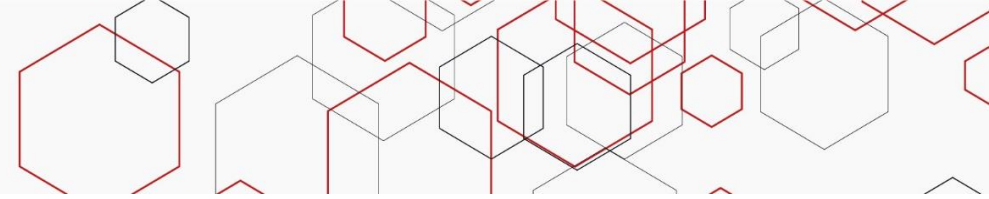


Tabela O. Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Burke et al. 2008 ⁹⁴	Estudo observacional comparativo retrospectivo	Avaliar a eficácia do imatinibe no peri e pós-TMO	Pacientes com LLA Ph+	As doses de imatinibe variaram de 240 a 340mg/m ² /dia para pediátricos e 400 a 800mg/dia para adultos. Quando a terapêutica com imatinibe foi iniciada pós-TMO, iniciou-se em média, no dia +120 (intervalo: 80-180) e continuou até o dia +365	O estudo apresenta uma análise de grupos. Dezesete dos 32 pacientes não receberam imatinibe. Porém, alguns desfechos são apresentados em relação ao grupo que apenas recebeu imatinibe no pré-TMO	Alto risco: análise retrospectiva e com viés de seleção
Carpenter et al. 2007 ⁹⁵	Estudo observacional prospectivo	Avaliar a eficácia do imatinibe no pós-TMO	Pacientes com LLA Ph+ e LMC adultos e pediátricos. Apresentados apenas os dados referentes à população com LLA Ph+, sendo que o estudo não apresenta os resultados por faixa etária	Imatinibe 400mg/dia em adultos e 260mg/m ² /dia em crianças. 14/15 pacientes com LLA Ph+ receberam imatinibe pré-TMO	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia
Chen et al. 2012 ⁷³	Estudo observacional prospectivo, comparativo, fase 2	Avaliar o tratamento com imatinibe no pós-TMO	Pacientes com LLA Ph+ < 60 anos	Tratamento com imatinibe durante 3-12 meses pós-TMO, até que os níveis de transcrição BCR-ABL fossem negativos pelo menos 3 testes consecutivos. Dose inicial de imatinibe de 400mg/dia para adultos (> 17 anos) e 260mg/m ² /dia para crianças (<17 anos)	Pacientes que não receberam outra terapia pós-TMO	Alto risco: viés de seleção (os pacientes que não receberam o tratamento tinham contraindicação para receber imatinibe)
Kebriaei et al. 2012 ⁹⁶	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar a eficácia dos iTK de manutenção pós-TMO (iTK administrado nos primeiros 6 meses pós-TMO na ausência de doença	Pacientes adultos e pediátricos com LLA Ph+	Imatinibe como linha de frente de tratamento + quimioterapia HCVAD, dose entre 400 e 800mg, em 62 pacientes; e 11 pacientes receberam dasatinibe entre 50 e 140mg. No pós-TMO, imatinibe foi utilizado em todos exceto um paciente (que recebeu dasatinibe também como tratamento de linha de frente antes do TMO)	NA	Alto risco: análise retrospectiva não comparativa com o objetivo de avaliar eficácia



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Pfeifer et al. 2013 ⁵⁷	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (publicação refere-se à uma análise interina dos 55 primeiros pacientes)	Comparar duas estratégias: imatinibe profilático logo que clinicamente viável no pós-TMO (fase de manutenção) <i>versus</i> imatinibe administrado na DRM desencadeada após a primeira detecção de BCR-ABL1 (recorrência molecular)	Pacientes >18 anos com LLA Ph+ (n=54) ou LMC em crise blástica (n=1) que receberam TMO na primeira remissão completa	Imatinibe 600mg (sendo 400mg também permitido) profilático, iniciado em uma mediana de 48 dias (23-88)	Imatinibe 600mg (sendo 400mg também permitido) após a detecção de DRM (que ocorreu em uma mediana de 70 dias pós-transplante (39-567) Pacientes com DRM detectada por RT-PCR e confirmada por nested-PCR	Alto risco: randomização e sigilo da alocação não foram adequadamente descritos
Ribera et al. 2010 ⁵³	Estudo observacional, prospectivo, fase 2	Avaliar a eficácia da administração concomitante de imatinibe e quimioterapia intensiva durante a indução e consolidação da remissão e a viabilidade e eficácia do imatinibe pós-TMO autólogo ou alogênico. O imatinibe foi administrado em 13 dos 21 pacientes transplantados	Pacientes até 65 anos de idade com LLA Ph + recentemente diagnosticada	Interrupção do imatinibe 15 dias antes do TMO. Após TMO, imatinibe (400 mg/dia) a partir do momento da RHC durante pelo menos 1 ano se a remissão molecular persistisse. Se a toxicidade ou intolerância relacionada com o imatinibe ocorresse, a dose poderia ser reduzida para 300 ou 200mg antes de considerar sua descontinuação definitiva	NA	Alto risco: série de casos não comparativa com o objetivo de avaliar eficácia

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

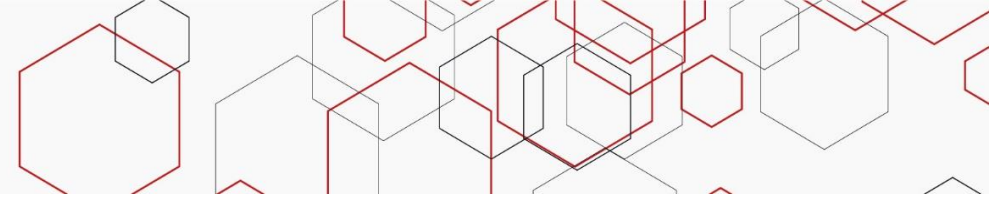


Tabela P. Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento pós-TMO	Tempo entre o diagnóstico e TMO	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento após TMO
Burke et al. 2008⁹⁴	15 pacientes, sendo que 9 receberam imatinibe apenas pré-TMO, 2 receberam pré e pós-TMO, 2 somente pós-TMO, e 2 no pré-TMO e na recorrência	17 pacientes, sendo que 11 nunca receberam e 6 receberam apenas na recorrência	21,9 (2,8-55,2) Foi apresentado para o total de pacientes no estudo		18/32 (56,3) Foi apresentado para o total de pacientes no estudo		NR	Grupo imatinibe: 164 dias (NR). Grupo controle: 154 dias (NR)	NR	NA	0,93 anos (0,04–4,86)
Carpenter et al. 2007⁹⁵	27 pacientes (LLA Ph+ e LMC), sendo 2 óbitos, 1 recorrência maligna antes da administração do imatinibe e 2 tiveram contra-indicação para imatinibe. Quinze pacientes com LLA Ph+ foram avaliados.	NA	37 (4-49)	NA	7/15 (47)	NA	Administração do imatinibe pós-TMO: 27 dias (21-39). Tempo de tratamento: 334 dias (44-426)	NR	NR	NA	1,4 anos (0,74-2,7)
Chen et al. 2012⁷³	62 pacientes receberam o imatinibe	20 pacientes que não receberam imatinibe	29(6-50)	27,5(3-51)	43/62 (69)	12/20 (60)	90 dias (13-540)	NR	NR	NA	Grupo imatinibe: 31 meses (2,5-76). Controle: 24,5 meses (4-72)
Kebriaei et al. 2012⁹⁶	113 pacientes, sendo 102 adultos e 11 crianças	NA	37,5 (3-63)	NA	58/113 (51)	NA	10,6 meses (0,6-64)	6,2 meses (1,6-130,9)	19/113 (16,8)	Recorrência da doença (7), conclusão da terapia planejada em 1 ano (11), toxicidade (2)	5 anos (1,1-20,4) nos 75 sobreviventes



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento pós-TMO	Tempo entre o diagnóstico e TMO	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento após TMO
Pfeifer et al. 2013⁵⁷	26 pacientes	29	39 (18–56)	43 (19–68)	17/26 (65)	14/29 (48)	Grupo A: 201 dias (4-927). Grupo B: 127 dias (18-964)	Grupo A: 4,5 meses. Grupo B: 4,8 meses	Grupo A: 16/26 (67). Grupo B: 10/29 (71)	EA grave (13), não aderência (2), óbito em RC1 (1), recorrência (4) persistência de DMR (2)	Grupo A: 30,3 meses (5,3-64,2). Grupo B: 32,4 (9,5-69,3)
Ribera et al. 2010⁵³	30 pacientes tratados desde o início e 21 submetidos a TMO após RC1 (16 TMO alogênico e 5 TMO autólogo)	NA	44 (8-62)	NA	16/30 (53)	NA	TMO autólogo: 2 de 4 pacientes em tratamento por até 60 meses. TMO alogênico: 9 pacientes em tratamento por 9 meses (1-27)	Tempo entre a RC e TMO: 187 dias (129-297)	Pré-TMO: 9/21 (43). Pós-TMO: 2/10 (20)	Pré-TMO: recorrência (3), doença do enxerto contra o hospedeiro (2), toxicidade (2), óbito não associado à recorrência (1), decisão do paciente (1). Pós-TMO: toxicidade (2)	4,1 anos (3,9-4,8)

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

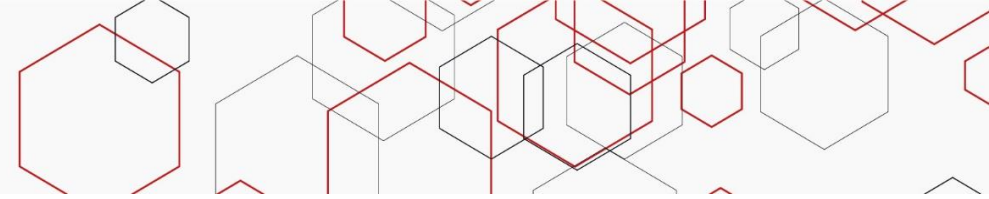


Tabela Q. Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Burke et al. 2008 ⁹⁴	Imatinibe	Mortalidade relacionada ao TMO (todo o grupo): 3/15 (20) SG em 2 anos: 100% SLP em 2 anos: 100%	Recorrência (todo o grupo): 2/15 (13) Recorrência no grupo imatinibe pós-TMO em 2 anos (n=2): 0	NR	NR
	Controle	Mortalidade relacionada ao TMO (grupo sem imatinibe): 5/17 (29) SG em 2 anos (imatinibe apenas no pré-TMO): 52% SLP em 2 anos (imatinibe apenas no pré-TMO): 62%	Recorrência (todo o grupo): 6/17 (35) Recorrência no grupo imatinibe somente pré-TMO em 2 anos (n=13): 2/13 (15,4)	NR	NR
	P	Mortalidade: p=0,57 SG: p=0,28 SLP=0,34	Recorrência: p=0,20 Recorrência no grupo pré-TMO: p=0,55	NA	NA
Carpenter et al. 2007 ⁹⁵	NA	Mortalidade: 3/15 (20)	Recorrência: 2/15 (13) RH: 13/15 (87) RC: 13/13 (100) RM (FISH): 13/13 (100) RM (q-PCR): 12/13 (92)	NR	NR
Chen et al. 2012 ⁷³	Imatinibe	Mortalidade não relacionada à recorrência: 4/62 (6) Probabilidade de recorrência em 5 anos: 10,2% ±3,9% Sobreviventes: 52/62 (84) Probabilidade de SLP em 5 anos: 81,5%± 5,0% Probabilidade de SG em 5 anos: 86,7% ± 4,4%	RH: 4/62 (6) RLE: 1/62 (2)	Tempo até recorrência: 9,5 meses (2,5-17,5)	NR
	Controle	Mortalidade não relacionada à recorrência: 7/20 (35) Probabilidade de recorrência em 5 anos: 33,1% ±10,8% Sobreviventes: 8/20 (40) Probabilidade de SLP em 5 anos: 33,5%± 10,6% Probabilidade de SG em 5 anos: 34,3%± 10,5%	RH: 7/20 (35) RLE: 1/10 (10)	Tempo até recorrência: 12 meses (3-22)	NR
	P	Mortalidade: p=0,0006 Recorrência: p= 0,016 Sobrevida: NR SLP em 5 anos: p<0,001 SG em 5 anos: p<0,001	NR	NR	NA



Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Kebriaei et al. 2012 ⁹⁶	NA	SLP em 2 e 5 anos: 36% e 31% SLP em 5 anos no estrato TMO na RC1: 42% SLP em 5 anos no estrato TMO na RC2: 9% SLP em 5 anos no estrato TMO com doença ativa no momento do transplante: 16% SG em 2 e 5 anos: 44% e 33%. SG em 5 anos no estrato TMO na RC1: 43% SG em 5 anos no estrato TMO na RC2: 9% SG em 5 anos no estrato TMO com doença ativa no momento do transplante: 16% Análise multivariada para mortalidade e iTK pré-TMO: HR 1,1 (IC 95% 0,4-2,8); p=0,9 Incidência cumulativa de mortalidade não relacionada à recorrência em 100 dias, 2 e 5 anos: 17%, 35% e 39%	RC: 103/105 (98) Recorrência: 33 pacientes em mediana de 5 meses (1-39) pós-TMO	NR	NR
Pfeifer et al. 2013 ⁵⁷	Imatinibe profilático	Remissão em 5 anos: 91,6% SLP: 83,9% SLE até recorrência: 72,1% SG: 80,1%	Probabilidade de não atingir DRM (PCR -) em 46 meses pós-TMO: 45,6% Frequência de DRM pós-TMO: 10/26 (40) Manutenção da RC: 81%	NR	Duração da RM: 26,5 meses
	Imatinibe pós-DRM	Remissão em 5 anos: 75,5% SLP: 60,4% SLE até recorrência: 53,3% SG: 74,5%	Probabilidade de não atingir DRM (PCR -) em 46 meses pós-TMO: 27,4% Frequência de DRM pós-TMO: 20/29 (69) Manutenção da RC: 78%	NR	Duração da RM: 6,8 meses
	P	Remissão: p=0,65 SLP: p=0,89 SLE: p=0,89 SG: p=0,84	Probabilidade de não atingir DRM: p=0,074 Frequência de DRM: p=0,046	NA	p=0,06
Ribera et al. 2010 ⁵³	NA	SLP: 1,5 anos SG: 1,7 anos Probabilidade de SLP: 30% (IC 95% 16-45) Probabilidade de SG: 30% (IC 95% 15-45)	RC: 27/30 (90)	NR	NR

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


Tabela R. Eventos adversos.

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

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

* No período de indução.

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

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive OR Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia OR Acute Lymphocytic Leukemia)))) AND (((("Induction Chemotherapy"[Mesh] OR Induction Chemotherapy)) OR ("Consolidation Chemotherapy"[Mesh] OR Consolidation Chemotherapy)) OR ("Maintenance Chemotherapy"[Mesh] OR Maintenance Chemotherapy))) OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) AND ((("administration and dosage" [Subheading] OR Therapeutic scheme OR reduced intensity OR reduced-intensity chemotherapy OR low-



intensity chemotherapy)))) AND (((("aged"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "adult"[MeSH Terms] OR of age OR middle age)))) Filters: Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews

Total: 165 referências

Data do acesso: 15/01/2017

EMBASE:

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

AND

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

And

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

AND

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

Total: 152 referências

Data do acesso: 16/01/2017

2) Seleção das evidências

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



3) Descrição dos estudos e seus resultados

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

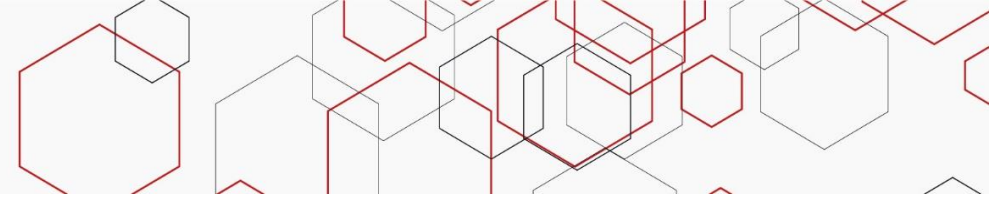


Tabela S. Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Chalandon et al. 2015 ²³	ECR multicêntrico	Avaliar o efeito de quimioterapia de baixa intensidade + imatinibe vs. quimioterapia convencional (HCVAD) + imatinibe	Pacientes adultos com diagnóstico recente de LLA Ph+ e/ou BCR-ABL1+. Dos 270 pacientes incluídos, 247 eram LLA Ph+	Pré-fase com PDN 60mg/m ² /dia VO e MTX 15mg IT. Ciclo 1: Imatinibe 400mg 2x/dia VO nos dias 1 a 28 + VCR 2mg/dia EV nos dias 1, 8, 15 e 22 + DXM 40mg/dia VO nos dias 1-2, 8-9, 15-16, 22-23. Ciclo 2: Imatinibe 400mg 2x/dia VO nos dias 1 a 14 + MTX 1000mg/m ² /dia EV contínuo no dia 1 + Citarabina 3000 mg/m ² /12h EV nos dias 2-3.	Pré-fase idêntica ao grupo experimental. Ciclo 1: Imatinibe 400mg 2x/dia VO nos dias 1 a 14 + HCVAD padrão. Ciclo 2: idêntico ao grupo experimental. Interfase pré-transplante; ciclos subsequentes para pacientes que não receberam transplante e manutenção foram iguais entre os grupos	Alto risco: Não descrito como foi realizada a randomização e sigilo da alocação
Rousselot et al. 2016 ⁴¹	Série de casos (estudo fase 2), multicêntrico	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe + quimioterapia no tratamento inicial de pacientes idosos com LLA Ph+	Pacientes adultos com LLA Ph+, virgens de tratamento quimioterápico. Permitido uso prévio de esteróides ou dose única de VCR	Pré-fase com DXM 10mg/dia nos dias -7 a -3. Indução: 4 semanas com dasatinibe 140mg 1x/dia + VCR semanal 2mg/EV + DXM 40mg por 2 dias. Consolidação: dasatinibe 100mg/dia, MTX 1000mg/m ² EV no dia 1 e asparaginase 10000 IU/m ² IM no dia 2 nos ciclos 1, 3, 5, e citarabina 1000mg/m ² EV a 12/12h nos dias 1, 3, 5 nos ciclos 2, 4, 6, em ciclos de 4 semanas. Manutenção: dasatinibe 100 mg/dia seguido de 6-mercaptopurina (60 mg/m ² /dia) e MTX (25mg/m ² /semana) VO 1x/mês, e DXM/VCR a cada 2-3 meses até 24 meses. Pós-manutenção: monoterapia com dasatinibe	NA	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de série de casos não controlada
Rea et al. 2006 ⁹⁷	Estudo piloto experimental controlado	Avaliar o efeito de esquema de imatinibe em alta intensidade + quimioterapia de baixa intensidade	Pacientes adultos com LLA Ph+ (n=18) e LMC em crise blástica (n=13). Dados de eficácia apresentados apenas para o estrato LLA Ph+; dados de segurança apresentados para todos os pacientes agregados	Ciclo único curso de indução com Imatinibe 800mg/dia (400mg 2x) até recuperação hematológica por no máximo 56 dias + VCR 2mg EV nos dias 1, 8, 15 e 22 + DXM 40mg VO ou EV nos dias 1-2, 8-9, 15-16 e 22-23. Profilaxia do SNC com quatro injeções IT de MTX 15mg + citosina arabinósido 40mg + DXM 40mg nos dias 1, 8, 15 e 22.	NA	Alto risco: estudo piloto com pequeno tamanho amostral, não controlado



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Gavrilina et al. 2016 ⁶⁰	Estudo observacional controlado retrospectivo (registro em base de dados)	Avaliar a efetividade do protocolo RALL-2009 com ITK (convencional) e RALL-Ph+2012 (intensidade reduzida) em pacientes com LLA Ph+	Pacientes com LLA Ph+ (n=25)	RALL-Ph+2012, utilizado entre 2012-2016 (n=15 pacientes), consistiu de Imatinibe 600mg+PDN, VCR, L-asp, seguido de 6-MP e MTX. Ambos os protocolos sugerem mudança para dasatinibe (100-140mg) se RMC não for obtida em 70 dias de tratamento	Protocolo RALL-2009, utilizado entre 2010-2012 (n=10 pacientes) inclui 8 drogas citostáticas, sem intervalo entre as fases de tratamento. Ambos os protocolos sugerem mudança para dasatinibe (100-140mg) se RMC não for obtida em 70 dias de tratamento	Alto risco: Dados de eficácia provenientes de pequena série de casos retrospectiva com controle não concorrente

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

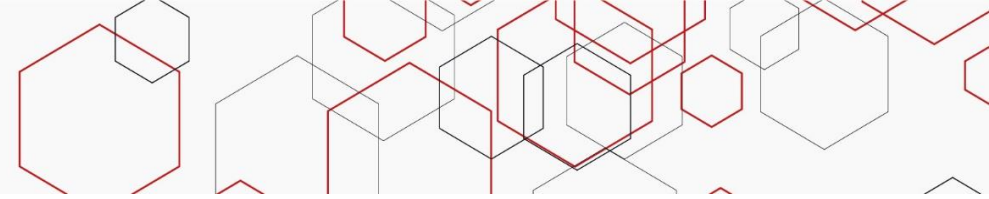


Tabela T. Características dos pacientes.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção	Idade, controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n paciente)	Tempo de seguimento
Chalandon et al. 2015 ²³	135	133	48,6 (18-59)	45 (21-59)	63 (46,6%)	82 (61,6%)	Durante ciclo 1: Uso de imatinibe: mediana de 28 dias (1-35) no grupo experimental e 14 dias (7-28) no grupo controle.	NR	NR	Mediana 4,8 anos
Rousselot et al. 2016 ⁴¹	71	NA	69 (59-83)	NA	42	NA	7,8 meses (0,6-72,4)	59/71 (83)	Recaída ou óbito (38), evento adverso (14), transplante (7)	32 meses (2-88)
Rea et al. 2006 ⁹⁷	31 (sendo 18 com LLA Ph+)	NA	50 (10-65)	NA	14/18 (77,7)	NA	NR	3/31 (descontinuação temporária)	Pancitopenia grave (1), retenção de fluido (1), náusea (1)	256 dias (28-1049)
Gavrilina et al. 2016 ⁶⁰	15	10	40 (17-61)	35 (19-68)	7/15 (46,7)	5/10 (50)	NR	NR	NR	3 anos

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



Tabela U. Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
Chalandon et al. 2015 ²³	Intervenção	SLP em 5 anos: 42,2% (IC95% 33,5-50,6) SG em 5 anos: 48,3% (IC95% 39,2-56,8) Mortalidade: 66/135 (48,9)	RMM na segunda remissão: 66,1% RHC: 98,5% Recorrência: 43/135 Incidência cumulativa de recorrência em 5 anos: 32,8% (IC95%25,4-41,5)	NR	NR
	Controle	SLP em 5 anos: 32,1% (IC95% 24,0-40,4) SG em 5 anos: 43% (IC95% 33,9-51,7) Mortalidade: 62/133 (46,6)	RMM na segunda remissão: 64,5% RHC: 91% Recorrência: 49/133 Incidência cumulativa de recorrência: em 5 anos: 41,3% (IC95% 33-50,8)	NR	NR
	P ou HR	SLP: HR 1,27 (IC95% 0,93-1,72), p=0,13 SG: HR 1,17 (IC95% 0,84-1,62), p=0,37	RMM: p=0,88 RHC: p=0,006 Incidência cumulativa: p=0,34	NA	NA
Rousselot et al. 2016 ⁴¹	NA	Mortalidade: 49/71 (69) SG: 25,8 meses SG: 45% (43%-67%) Sobrevida livre de evento (óbito, recidiva hematológica): 18,9 meses SLP: 19,1 meses	RC: 67/71 (96) DRM: 33/55 (60) RMM: 36/55 (65)	NR	Até recidiva: 36/71 (51) Incidência cumulativa de recaída em 5 anos: 54% (IC95% 42-66)
Rea et al. 2006 ⁹⁷	NA	Mortalidade: 8/18 (44,4) SG: 404 dias* SLP (para os que tingiram RHM): 228 dias*	RHC: 17/18 (94,4) RCC ou parcial: 10/11 (90,9) RMC: 1/15 (6,7)	Tempo até RHC: 33,5 dias (mín-máx): 20-68)	NR
Gavrilina et al. 2016 ⁶⁰	Intervenção	Mortalidade em 2 meses: 0/15 SG em 3 anos: 27,7% SLP em 3 anos: 22,1%	RMC em 70 dias: 6/15 (40) RHC em 70 dias: 15/15 (100) Probabilidade de recorrência em 3 anos: 57%	NR	NR
	Controle	Mortalidade em 2 meses: 2/10 SG em 3 anos: 45% SLP em 3 anos: 45%	RMC em 70 dias: 4/10 (40) RHC em 70 dias: 8/10 (80) Probabilidade de recorrência em 3 anos: 35,7%	NR	NR
	P	SG em 3 anos: p=0,27 SLP: p=0,94	Probabilidade de recorrência em 3 anos: p=0,29	NA	NA

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

Tabela V. Eventos adversos.

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

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

4. Recomendações

5. Aplicabilidade e publicação

6. Referências

1. Silva BN, Felipe MFB, Martins ML, Dias RG, Nascimento TS, Alves KRL. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVO DE LINHAGEM B: RELATO DE CASO. Hematol Transfus Cell Ther. 2020;
2. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Leukemia and Lymphoma. 2019.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. WHO

- Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May;127(20):2391–405.
 5. Tekgündüz E, Göker H, Kaynar L, Sari I, Pala Ç, Doğu MH, et al. Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Daily Practice: A Multicenter Experience. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2016;
 6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
 7. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2020;
 8. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2013;
 9. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Emerging therapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2010.
 10. Wang W, Cortes JE, Lin P, Beaty MW, Ai D, Amin HM, et al. Clinical and prognostic significance of 3q26.2 and other chromosome 3 abnormalities in CML in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2015;
 11. INCA. Leucemia Linfóide Aguda em Adulto. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(3):309–12.
 12. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. 130 p.
 13. M. S. Management of childhood acute lymphoblastic leukemia: The current bfm strategy. *Ann Hematol*. 2015;
 14. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan adult leukemia study group. *J Clin Oncol*. 2006;
 15. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017.
 16. Li C, Mi JQ, Wang J. Advances in Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*. 2020.

17. Ministério da Saúde (Brasil). CONITEC- Testes de diagnóstico e monitoramento das leucemias. 2019.
18. DeFilipp Z, Langston AA, Chen Z, Zhang C, Arellano ML, El Rassi F, et al. Does Post-Transplant Maintenance Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors Improve Outcomes of Patients With High-Risk Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia? *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016;
19. Gruber F, Mustjoki S, Porkka K. Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2009.
20. Wieduwilt MJ. How should we treat older adults with Ph+ adult ALL and what novel approaches are being investigated? *Best Practice and Research: Clinical Haematology.* 2017.
21. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment options. *Curr Oncol Rep.* 2012;
22. Thomas X, Dombret H. Treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma.* 2008.
23. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;
24. Cook J, Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2020.
25. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: State-of-the-art treatment and future directions. *Journal of Hematology and Oncology.* 2020.
26. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman A V., Durrant IJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the International ALL T. *Blood.* 2009;
27. Moorman A V., Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood.* 2007;
28. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G.

- Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;
29. Lee S, Kim DW, Cho B, Kim YJ, Kim YL, Hwang JY, et al. Risk factors for adults with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in remission treated with allogeneic bone marrow transplantation: The potential of real-time quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction. *Br J Haematol*. 2003;
 30. Paul S, Rausch CR, Welch MA, Kantarjian HM, Jabbour EJ. SOHO State of the Art Update and Next Questions: Advances in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019.
 31. Ravandi F. Current management of Philadelphia chromosome positive ALL and the role of stem cell transplantation. *Hematology*. 2017;
 32. Park JH. Managing older adults with Ph-negative ALL: What is new? Recent advances in treating older adults with ALL. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2021.
 33. Ministérios da Saúde (Brasil). Secretaria de atenção à Saúde. PORTARIA N° 312, DE 27 DE MARÇO DE 2013. Protocolo de tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto com mesilato de imatinibe. 2013.
 34. Schaffel R, Simões BP. Phyladelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008.
 35. Ministério da Saúde. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Portaria GM/MS 1831 de julho de 2020. 2020;
 36. Ministério da Saúde. Portaria nº 115. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas - Tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de crianças e adolescentes com mesilato de imatinibe. 2012;
 37. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;
 38. Zanichelli M, Colturato V, Simões B, Sobrinho J, Ikoma M, Ribeiro A. Consenso Brasileiro de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) Indicações de Transplante de Células-Tronco. SBTMO- Soc Bras Transpl Medula Óssea. 2015;
 39. Chile. Subsecretaría de Salud. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVO EN MAYORES DE 15 AÑOS. 2020;
 40. Ohno R. Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Current Oncology Reports*. 2008.
 41. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, Passerini CG, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia

- chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016;
42. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, Cayuela JM, Hayette S, Vekemans MC, et al. Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;
 43. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Kumar A. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia In First Complete Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*. 2010;116(21):3511–3511.
 44. Wells J, Jain N, Konopleva M. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: Progress in a new cancer subtype. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;
 45. Webster JA, Luznik L, Tsai HL, Imus PH, DeZern AE, Pratz KW, et al. Allogeneic transplantation for Ph1 acute lymphoblastic leukemia with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2020;4(20):5078–88.
 46. PORTARIA Nº 2.600 (21 DE OUTUBRO DE 2009). Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.
 47. REDOME. Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea.
 48. Gleißner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JWG, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: A prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002;
 49. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002;
 50. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;
 51. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;
 52. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;
 53. J.-M. R, A. O, M. G, B. V, S. B, J. E, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial.

- Haematologica. 2010;
54. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, Bornhäuser M, Bug G, Scheuring UJ, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL). *Blood*. 2005;
 55. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA study group. *Haematologica*. 2010;
 56. Ministérios da Saúde (Brasil). Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes / Intolerantes ao mesilato de imatinibe. 2020;
 57. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;
 58. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;
 59. Novartis Biociências S.A. Bula de medicamento: Glivec® (mesilato de imatinibe) Comprimido 100 mg e 400 mg. 2019.
 60. O.A. G, E.N. P, V.V. T, A.N. S, L.A. K, G. B, et al. De-intensification of the chemotherapy did not affect the outcome of Ph-positive acute lymphocytic leukemia patients in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2016;
 61. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, Socié G, Rambaldi A, Volin L, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;
 62. Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, Parker PM, Stein AS, Margolin K, et al. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia*. 1999;
 63. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2018;
 64. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Seol M, Lee YS, et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2005;

65. Cortes JE, Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. 5-Year Updates from the Pivotal Phase 2 Ponatinib PACE Trial: Efficacy, Safety and Landmark Analysis in Heavily Pretreated Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;
66. Hamerschlak N, Seber, Luis Fernando da S Bouzas A, Silla L, Ruiz MA. Diretrizes da SBTMO. *Soc Bras Transpl Medula Óssea*. 2013;322.
67. Ministérios da Saúde (Brasil). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. 2014;
68. Chew S, Short NJ, Kantarjian HM, Jabbour E. Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Hematologic Malignancies*. 2021.
69. M. Y, H. K, F. R-K, N.J. S, E. J. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: Current treatments and future perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;
70. BRASIL. Células-Tronco Hematopoéticas. Ministério Da Saúde Instituto Nacional José Alencar Gomes Da Silva (Inca). 2012. 45–70 p.
71. Maino E, Sancetta R, Viero P, Imbergamo S, Scattolin AM, Vespignani M, et al. Current and future management of Ph/BCR-ABL positive ALL. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2014.
72. Yurkiewicz I, Craig J, Muffly L. Hematopoietic Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome Negative Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in the Modern Era of Immune Therapy. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2020.
73. Chen H, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Zhao XY, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2012;
74. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006.
75. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020.
76. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;

77. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366.
78. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. (Available from URL http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). 2012;
79. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011.
80. Chilkulwar A, Fazal S, De Yao JT, Padhi P, Khan C, Lister J. Induction Therapy with Dasatinib and Prednisone for Patients with Philadelphia Positive ALL. *Blood*. 2015;
81. Lee HJ, Kantarjian HM, Thomas DA, Faderl S, Koller C, Ferrajoli A, et al. Long-Term Follow-up of Combined Hypercvad (hCVAD) Regimen with Dasatinib (Db) in the Front Line Therapy of Patients (pts) with Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2011;
82. Yoon JH, Yhim HY, Kwak JY, Ahn JS, Yang DH, Lee JJ, et al. Minimal residual disease-based effect and long-term outcome of first-line dasatinib combined with chemotherapy for adult Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2016;
83. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;
84. F. R, S. O, R. G, S.H. F, D.A. T, J.A. B, et al. Final report of single-center study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;
85. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph +) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;
86. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;
87. F. R, M. O, S. O, S.J. F, C.S. H, J.Y.C. W, et al. Multi-center us intergroup study of intensive chemotherapy plus dasatinib followed by allogeneic stem cell transplant in patients with philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia younger

- than 60. *Blood*. 2015;
88. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, Garcia-Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2016;
 89. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015.
 90. Papayannidis C, De Benedittis C, Soverini S, Iacobucci I, Abbenante MC, Sartor C, et al. Ponatinib Is Well Tolerated and Active In Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (PH+ ALL) and Advanced Phase Of Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Harboring T315I Mutation: The Bologna Experience. *Blood*. 2013;
 91. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: A study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;
 92. Gorin NC, Labopin M, Piemontese S, Arcese W, Santarone S, Huang H, et al. T-cell-replete haploidentical transplantation versus autologous stem cell transplantation in adult acute leukemia: A matched pair analysis. *Haematologica*. 2015;
 93. Hallböök H, Hägglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Björkholm M, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: The Swedish Adult ALL Group experience. *Bone Marrow Transplant*. 2005;
 94. Burke MJ, Trotz B, Luo X, Baker KS, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: Impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2009;
 95. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, Sanders JE, Gooley TA, Martin PJ, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2007;
 96. Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, Chiattoni A, Luthra R, Anderlini P, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;
 97. Rea D, Legros L, Raffoux E, Thomas X, Turlure P, Maury S, et al. High-dose imatinib mesylate combined with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006;

