

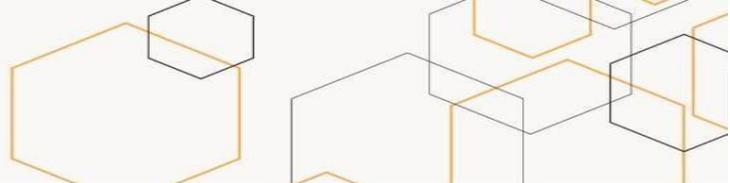
# Relatório de **recomendação**

Maio/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 622

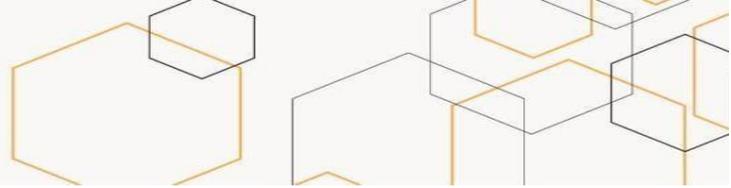
## Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

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

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes



2021 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

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

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

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

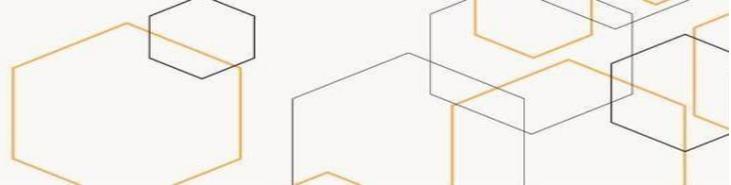
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas



## CONTEXTO

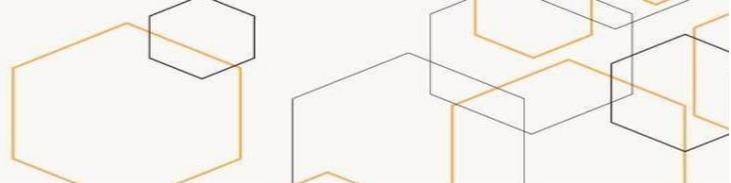
Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei passou a definir que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias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

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

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

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

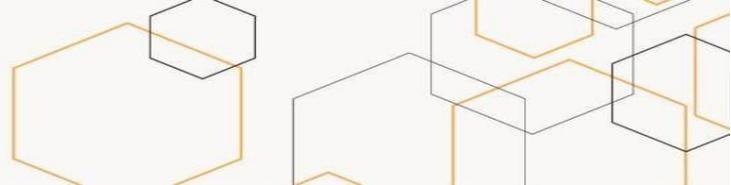
Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM/MS nº 2.009, de 13/09/2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas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



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

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

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



## APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica de crianças e adolescentes consiste na atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas dessa condição, aprovada pela Portaria nº 114/SAS/MS, de 10 de fevereiro de 2012.

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

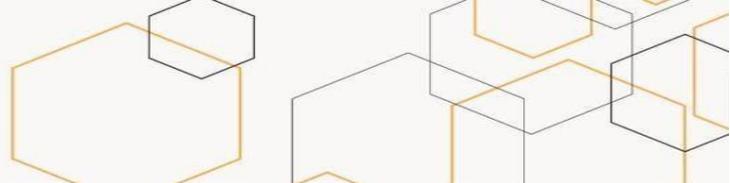
## DELIBERAÇÃO INICIAL

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

## CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 2/2021 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide de crianças e adolescentes foi realizada entre os dias 19/01/2021 a 10/02/2021. Foram recebidas 44 contribuições. As contribuições ao Relatório foram, em sua maioria, dadas por pessoa física N=39 (89%). Essas contribuições foram provenientes de profissional da saúde = 4 (10%), pacientes = 16 (41%), interessados no tema = 9 (23%) e de familiar, amigo ou cuidador de paciente = 10 (26%). A maioria se identificava como branca e do sexo feminino, residentes na região Sudeste do País e com idade superior a 40 anos. Das 44 opiniões fornecidas, 28 (64%) avaliaram como muito boa a recomendação preliminar da Conitec, 12 (27%) avaliaram como boa, uma (2%) como regular, duas pessoas como ruim (5%) uma como muito ruim (2%). Foram incluídos quatro anexos com contribuições referentes a partes específicas do PCDT.

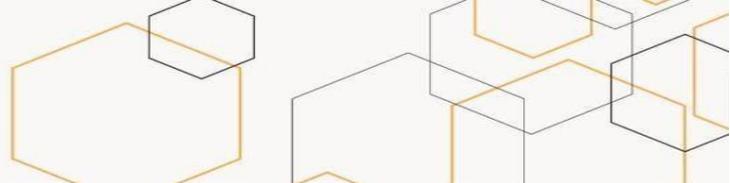
As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A maioria das contribuições classificou a proposta de PCDT como muito boa ou boa, com algumas considerações e sugestões acerca do conteúdo. O Quadro 1



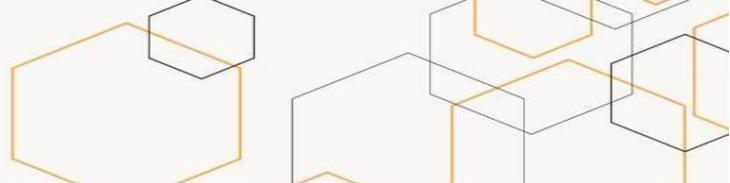
sumariza as contribuições apresentadas à consulta pública, bem como as respostas a cada um deles.

**Quadro 1 – Sumarização contribuições apresentadas à Consulta Pública**

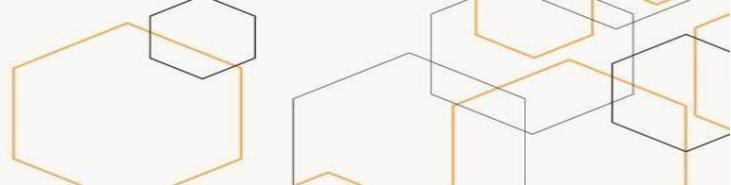
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<b>Introdução (condição clínica)</b>	
<p><b>1º parágrafo:</b>  <i>A LMC tipicamente progride em três fases: Fase Crônica (FC), Fase de Transformação (FT) ou acelerada e uma fase terminal denominada Fase Blástica (FB) ou aguda. Atualmente utilizamos o termo Fase Acelerada.</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  - Excluir a palavra Transformação do texto, uma vez que transformação pode ser também para crise blástica. Atualmente utilizamos o termo Crise Blástica.  - Excluir a palavra aguda do texto.  -Complementar o texto com os dizeres: <i>As três fases da LMC se diferenciam de acordo com alterações observadas no exame físico, sangue periférico, medula óssea e achados genéticos/ moleculares. Em mais de 90% dos casos de LMC pediátrica e de adultos, o transcrito BCR-ABL resulta em uma proteína de fusão de 210 k Da (p210).</i></p>	<p>A sugestão não foi incluída no texto, pois, nos procedimentos de quimioterapia da Renases, a LMC é classificada como em fase crônica (LMC-FC), de transformação (LMC-FT) e blástica (LMC-FB). Assim o é, para evitar que a sigla LMC-FA seja lida tanto como em fase acelerada como em fase aguda (crise blástica).</p> <p>Porém, no texto do PCDT deixa-se claro, de imediata, que a Fase de Transformação também é chamada de acelerada e a blástica, de aguda.</p> <p>A terminologia adotada no SUS deve ser mantida, para interpretação adequada também dos profissionais da saúde que regulam este Sistema, como os autorizadores, supervisores, avaliadores e auditores.</p>
<p><b>2º parágrafo:</b>  <i>Por causa da baixa incidência e das escassas publicações sobre LMC em crianças e adolescentes, a prática assistencial para o controle da LMC nesses grupos etários não está tão bem estabelecida como para os adultos. O conhecimento da LMC em idade pediátrica em relação a 2012 está mais avançado, de modo que existem vários estudos, especialmente em relação a tratamento medicamentoso e sucesso deste tratamento, que permitem direcionar a prática assistencial para o controle da LMC.</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  <i>Atualizar o texto com os dizeres “Todavia, hoje já se tem o conhecimento do cenário genômico distinto da LMC pediátrica em relação ao grupo de adultos. Esse fato é</i></p>	<p>Apesar dos avanços em relação ao tratamento da LMC, a evidência é escassa sobre o assunto. As referências propostas pela contribuição neste item corroboram com o texto do PCDT sobre a escassa literatura sobre LMC em crianças e adolescentes.</p>



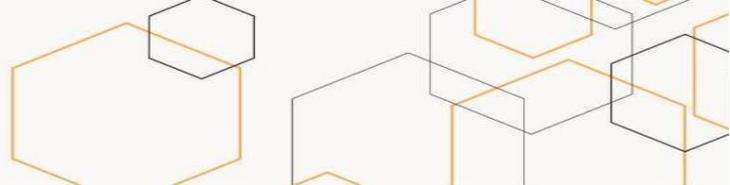
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p><i>decorrente de pontos de quebras distintos no gene BCR, levando a um padrão de fusão com o gene ABL semelhante ao observado na LLA Ph+ dos adultos. Portanto, tanto no que se refere as diferenças genômicas e biológicas do hospedeiro pediátrico, diferentes comportamentos ocorrerão na apresentação clínica da doença, na resposta ao tratamento e em relação aos eventos adversos associados a este”.</i></p>	
<p><b>2º parágrafo:</b>  <b>Sugestão de texto:</b>  <i>Epidemiologicamente, a LMC é considerada uma patologia rara na infância (Hematology 2013; Suttorp 2010), representando menos de 10% de todos os casos de LMC e menos de 3% de todas as leucemias na infância, com 0,7 casos/milhão/ano na faixa etária entre 1 a 14 anos de idade (Aplenc 2011; Lee 2008). Na adolescência essa incidência aumenta para 1,2/milhão/ano (Suttorp 2010). Mais de 80% dos casos são diagnosticados após os 4 anos de idade, sendo observado que mais de 60% destes ocorrerão em crianças maiores de 10 anos. (Suttorp 2010; Lee 2008). Existem, entretanto, relatos da ocorrência da doença em lactentes menores de 24 meses de idade (Richardson 2008; Arancibia 2007). Não apresenta predileção por sexo ou raça e não está associada a síndromes genética-constitucionais ou a agentes infecciosos (Hijiya 2016; Lee 2008). A exposição à radiação ionizante é, até o momento, o único fator de risco conhecido a se relacionar com o desenvolvimento de LMC (Hijiya 2016; Suttorp 2010).</i></p>	<p>A sugestão foi incluída no texto.</p>
Diagnóstico	
<p><i>“Quando fala do diagnóstico, não fala qual exame, por qual método, se o material é medula ou sangue periférico e se o método está incorporado no SUS ou não.”</i></p>	<p>As alterações foram feitas para deixar o texto mais informativo.</p>
<p><b>Parágrafo único:</b>  <i>O diagnóstico de LMC é dado mediante a anamnese, exame físico, hemograma, plaquetometria, mielograma ou biópsia de medula óssea e exame de citogenética positivo para o cromossoma Philadelphia</i></p>	<p>Foram realizadas alterações no texto de acordo com os exames disponíveis no SUS, que são todos os citados, inclusive a biópsia de medula óssea.</p> <p>Explicitado também no texto do PCDT: “...mielograma ou biópsia de medula óssea no caso de aspirado seco, devido a</p>



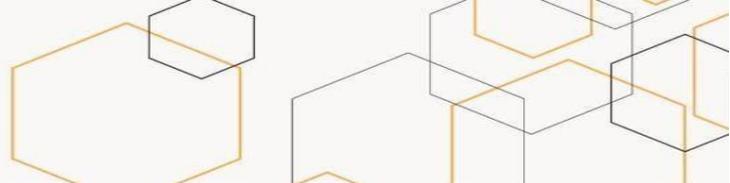
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p><i>(Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o proto-oncogene BCR-ABL. Os achados clínicos e laboratoriais caracterizam as fases evolutivas.</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  <i>O diagnóstico de LMC é dado mediante a realização das seguintes etapas (Altman 1997; WHO 2008): Anamnese e Exame Físico Hemograma Mielograma Cariótipo de medula óssea FISH na impossibilidade de realização do cariótipo RT-PCR (sangue periférico ou medula óssea) Biópsia de medula óssea: raramente é utilizada como exame diagnóstico no grupo pediátrico</i></p>	<p>fibrose medular moderada ou intensa". É raro, mas a LMC no paciente pediátrico é mais agressiva, e a ausência do exame da medula óssea pode dificultar o diagnóstico da fase da doença.</p>
<p><b>4.1.1 Fase Crônica (FC) 1º parágrafo:</b>  <i>Descrição do hemograma.</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  <i>Hemograma com leucocitose (12-1.000x10<sup>9</sup>/L, com mediana de 100x10<sup>9</sup>/L), presença de desvio escalonado acentuado e blastos geralmente abaixo de 2% da leucometria global. A basofilia absoluta está presente e a eosinofilia é comum. A plaquetose é uma característica comum, com valores que podem variar entre normal e acima de 1.000x10<sup>9</sup>/L.</i></p>	<p>A sugestão foi adicionada ao texto.</p>
<p><b>2º parágrafo:</b>  <i>descrição da biópsia de medula óssea. Este exame raramente é utilizado como exame diagnóstico no grupo pediátrico.</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  <i>Na avaliação do aspirado medular (mielograma) observa-se medula óssea extremamente hiper celular com relação G/E &gt; 10/1; hiperplasia granulocítica acentuada com discreta hipogranulação em todas as fases do setor granulocítico; eosinofilia e basofilia; hiperplasia megacariocítica não displásica acentuada; presença de &lt; 5% de blastos. Sem outras alterações displásicas. Quando realizada, a biópsia de medula óssea mostra celularidade aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao mielograma. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, entre 40% e 50% dos pacientes</i></p>	<p>Explicitado também no texto do PCDT: "...mielograma ou biópsia de medula óssea no caso de aspirado seco, devido a fibrose medular moderada ou intensa". É raro, mas a LMC no paciente pediátrico é mais agressiva, e a ausência do exame da medula óssea pode dificultar o diagnóstico da fase da doença.</p>



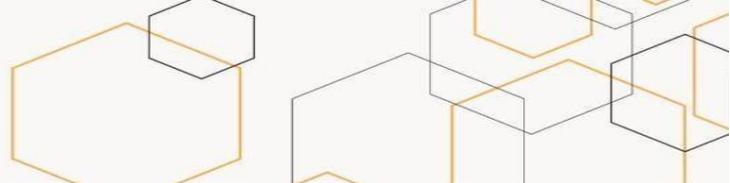
Contribuição à Consulta Pública	Resposta																		
<p><i>apresentam moderada à intensa hiperplasia megacariocítica. Pode-se observar fibrose medular moderada.</i></p>																			
<p><b>4.1.2 Fase de Transformação (FT)</b>  <i>Trocar o termo fase de transformação para fase acelerada (FA), pois transformação pode ser também para crise blástica.</i>  <b>Sugestão:</b>  <i>A LMC na fase acelerada pode estar presente já ao diagnóstico ou ocorrer durante a terapia e caracterize-se por: 4) evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica: como está relacionado aos itens 7 e 8,</i>  <i>O texto poderia ser o abaixo e excluir os itens 7 e 8: Evolução citogenética clonal no cariótipo ao diagnóstico ou durante a evolução do tratamento; anormalidades cromossômicas clonais adicionais às observadas ao diagnóstico (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19, cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2 e/ou qualquer outra anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia.</i>  <i>6) 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea. A definição atual é: Presença de blastos (&gt; 5% a 19%) no sangue periférico ou na medula óssea.</i></p>	<p>A sugestão não foi incluída no texto, pois, nos procedimentos de quimioterapia da Renases, a LMC é classificada como em fase crônica (LMC-FC), de transformação (LMC-FT) e blástica (LMC-FB). Assim o é, para evitar que a sigla LMC-FA fosse lida tanto como em fase acelerada como em fase aguda.</p> <p>Porém, no texto do PCDT deixa-se claro, de imediato, que a Fase de Transformação também é chamada de acelerada e a blástica, de aguda (crise blástica).</p> <p>A terminologia adotada no SUS deve ser mantida, para interpretação adequada também dos profissionais da saúde que regulam este Sistema, como os autorizadores, supervisores, avaliadores e auditores.</p> <p>Mantidos os percentuais:</p> <table border="1" data-bbox="678 936 1316 1142"> <thead> <tr> <th>Fonte</th> <th>LMC-FT</th> <th>LMC-FB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hochhaus, 2017</td> <td>15%-29%</td> <td>&gt;30%</td> </tr> <tr> <td>Hochhaus, 2020</td> <td></td> <td>20%-30%</td> </tr> <tr> <td>WHO, 2017</td> <td>10%-19%</td> <td>&gt;20%</td> </tr> <tr> <td>NCCN, 2021</td> <td>≥ 15% a &lt; 30%</td> <td>≥ 30%</td> </tr> <tr> <td>MS, 2021</td> <td>10% - 19%</td> <td>≥ 20%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.</p> <p>Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Saußebe S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. Chronic myelogenous leucemia. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. <i>Leukemia</i> (2020) 34:966–984. <a href="https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2">https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2</a></p> <p>WHO. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO Classification of Tumours. WHO; 2017 4th Edition. [Available from: <a href="http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017">http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017</a>.]</p>	Fonte	LMC-FT	LMC-FB	Hochhaus, 2017	15%-29%	>30%	Hochhaus, 2020		20%-30%	WHO, 2017	10%-19%	>20%	NCCN, 2021	≥ 15% a < 30%	≥ 30%	MS, 2021	10% - 19%	≥ 20%
Fonte	LMC-FT	LMC-FB																	
Hochhaus, 2017	15%-29%	>30%																	
Hochhaus, 2020		20%-30%																	
WHO, 2017	10%-19%	>20%																	
NCCN, 2021	≥ 15% a < 30%	≥ 30%																	
MS, 2021	10% - 19%	≥ 20%																	



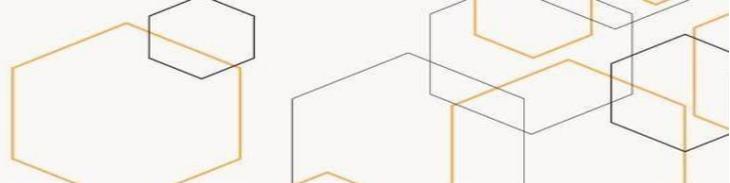
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
	<p>National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 3. 2021 – January 13, 2021. Disponível em:  <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf</a></p> <p>Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 04/SAES-SCTIE, de 01 de março de 2021. Diário Oficial da União, Seção 1, No. 44, de 08 de março de 2021. Disponível em  <a href="https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt">https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt</a></p> <p>O texto do PCDT foi mantido visando a maior descrição e clareza deste item. A exclusão dos itens 7 e 8 pode gerar dúvidas durante a leitura do tópico.</p>
<p><b>4.1.3 Fase Blástica (FB)</b>  <b>Sugestão:</b> Trocar o termo “fase blástica (FB)” por crise blástica (CB). Incluir o texto: <i>Pode ocorrer evolução blástica linfóide, mieloide ou como leucemia de linhagem mista. Em pediatria a investigação do transcrito BCR-ABL 210 está recomendada em todos os casos de leucemia aguda, com a finalidade de diferenciar os casos secundários de uma crise blástica de LMC</i></p>	<p>Já explicitado no texto do PCDT que a fase blástica corresponde à agudização da LMC, daí chamar-se também de “crise blástica”.</p> <p>Observe-se na Renases que há o procedimento 03.04.08.003-9 INTERNAÇÃO PARA QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS/CRÔNICAS AGUDIZADAS.</p> <p>A terminologia adotada no SUS deve ser mantida, para interpretação adequada também dos profissionais da saúde que regulam este Sistema, como os autorizadores, supervisores, avaliadores e auditores.</p>
<b>Critérios de inclusão</b>	
<p><b>Sugestão:</b>  <i>Onde se lê: - diagnóstico confirmado de LMC em qualquer das três fases, por hemograma e mielograma ou biópsia de medula óssea</i>  <i>- excluir a biópsia de medula óssea porque ela raramente é utilizada como exame diagnóstico no grupo pediátrico.</i>  <i>- estar em primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) após TCTH-AL</i>  <i>- escrever estar em primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC.</i></p>	<p>Explicitado também no texto do PCDT: “...mielograma ou biópsia de medula óssea no caso de aspirado seco, devido a fibrose medular moderada ou intensa”. É raro, mas a LMC no paciente pediátrico é mais agressiva, e a ausência do exame da medula óssea pode dificultar o diagnóstico da fase da doença.</p>
<b>Abordagem Terapêutica</b>	
<p><b>7.1 Tratamento de primeira linha</b>  <i>O texto da PCDT considera os estudos com crianças escassos e refere que o transplante é mais bem tolerado nas crianças e nos adolescentes e a decisão de tratar com ITQs ou TCTH-AL ainda é controversa (Andolina et al., 2012). Como já mencionado, atualmente existem mais dados em pediatria que favorecem o tratamento com ITQ em primeira linha,</i></p>	<p>Algumas sugestões foram adicionadas ao texto. Contudo, o texto sobre outros inibidores de tirosinaquinase não foi incluído uma vez que estes medicamentos não foram avaliados pela Conitec, inclusive por seu uso <i>off label</i>.</p>



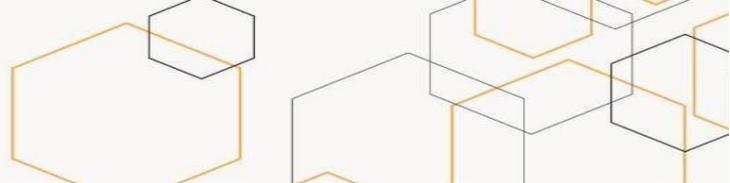
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p><i>fazendo com que o transplante de medula óssea não seja a primeira opção terapêutica.</i></p> <p><b>Sugestão</b>  <i>Modificar o texto do item 7 para: Uma vez que a LMC constitui um evento raro na infância, as estratégias terapêuticas adotadas provêm da experiência obtida dos estudos clínicos realizados em adultos. O transplante de medula óssea (TMO) era considerado a única forma de terapia plausível nesta faixa etária, com curvas de sobrevivência variando entre 65% a 75%. Entretanto, com a aprovação do uso dos inibidores de tirosinoquinases, essa realidade mudou e, atualmente, o tratamento de primeira linha do paciente pediátrico com LMC Ph+ no Brasil é feito com o imatinibe. Vários países já aprovaram em suas agências regulatórias os inibidores de tirosinoquinases de segunda geração como medicamentos de primeira linha. Dessa forma, o TMO em LMC pediátrica passou a ser a terceira linha de tratamento.</i></p>	
<b>Tratamento farmacológico</b>	
<p><b>7.1. AGENTES CITOSTÁTICOS</b>  <b>Racional:</b> <i>Não há indicação de fazer citorredução antes de iniciar o ITK no diagnóstico estabelecido de LMC. Portanto, propomos que hidroxiureia possa ser iniciada para citorredução até confirmação do diagnóstico molecular e/ou citogenético da LMC.</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  <i>Assim, o texto ficaria: Os agentes citostáticos são utilizados APENAS como medida inicial, enquanto se aguarda o resultado dos exames que confirmem a presença do BCR- ABL1. A hidroxiureia é a medicação utilizada nas doses de 30 a 40 mg/kg/dia ou 0,5 a 1g/m<sup>2</sup>/dia, com ajustes de acordo com a redução da leucometria. Possui poucos eventos adversos, todos reversíveis com a suspensão da medicação. Deve ser suspensa quando os níveis de leucócitos estiverem ao redor de 10.000-20.000/mm<sup>3</sup>.</i></p>	<p>A evidência atual não enfatiza que os agentes citostáticos são utilizados APENAS como medida inicial.</p> <p>Além do mais, a proposta é contraditória: Não há indicação, mas pode ser utilizada para citorredução até confirmação diagnóstica.</p> <p>O imatinibe só deve ser iniciado com leucometria reduzida previamente com hidroxiureia, pois, pela experiência acumulada com seu uso por pacientes de todas as faixas etárias, a hidroxiureia é muito eficaz para uma redução imediata da hiperleucocitose, devendo-se iniciar o imatinibe com a leucometria em torno de 20.000/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Mantido o texto original, acrescido de “<i>Deve ser suspensa quando os níveis de leucócitos estiverem ao redor de 20.000/mm<sup>3</sup>”</i>, mesmo sem referência informada à CP nem detectada em busca não sistemática da literatura.</p>
<p><b>7.2 INIBIDORES DE TIROSINOQUINASES</b>  <b>7.2.1. MESILATO DE IMATINIBE</b> <i>O mesilato de imatinibe (MI) é a medicação</i></p>	<p>Este item do PCDT foi reestruturado com a adição de algumas sugestões provenientes da contribuição pública.</p>



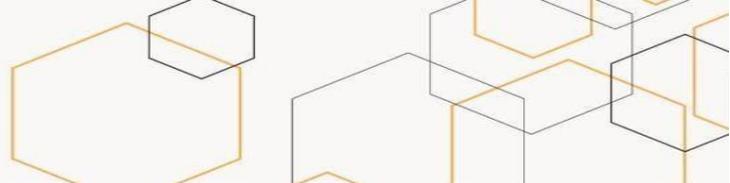
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p><i>de primeira linha para o tratamento da LMC pediátrica. Ele é um inibidor relativamente específico da tirosinoquinase BCR-ABL com eficácia demonstrada em todas as fases na LMC (Hughes 2010; Druker 2006). É mais efetivo nos pacientes na fase crônica (Kantarjian 2006). Os altos índices de respostas citogenéticas completas e moleculares observadas com o uso do MI mudaram a história do tratamento da LMC do adulto e da criança (Druker 2006; Pulsipher 2004 Kantarjian 2003). Esses dados foram claramente demonstrados no estudo multicêntrico, internacional, fase III (International Randomized Study of Interferon and STI571 - IRIS). Em adultos, numa avaliação de cinco anos do estudo, observou-se sobrevida livre de eventos (SLE) de 83%, com 93% dos pacientes livres de progressão da doença e sobrevida global (SG) de 95%. Aos 60 meses, as taxas de resposta hematológica completa (RHC), resposta citogenética maior (RCgM) e resposta citogenética completa (RCgC) foram respectivamente de 98%, 92% e 87% e, para os pacientes que obtiveram resposta molecular maior (RMM), 100% apresentaram sobrevida livre de progressão (SLP) (Druker 2006). Os excelentes resultados do MI, associados à sua boa tolerância oral e a eventos adversos em geral leves a moderados, causaram grande impacto na qualidade de vida dos pacientes adultos portadores de LMC, levando a medicação a ser adotada como tratamento de primeira linha (Moen 2007). Em pediatria, o primeiro estudo fase I com MI foi conduzido pelo Children's Oncology Group (COG) em crianças portadoras de leucemias Ph+ refratárias ou recidivadas. O estudo teve como objetivos determinar a dose ideal da medicação para estudos posteriores fases II e III, avaliar a farmacocinética e a toxicidade do MI em crianças, além de fornecer dados preliminares da atividade anti-leucêmica do MI nas leucemias Ph+ em idade pediátrica. Doses de 260 a 570 mg/m<sup>2</sup>/dia foram toleradas, não sendo identificada uma dose máxima tolerada.</i></p>	



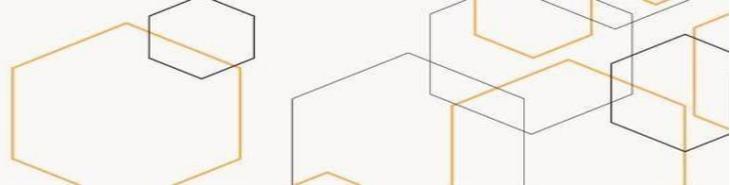
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p>A RHC foi observada em 100% dos pacientes com LMC em fase crônica e 83% destes pacientes apresentaram RCgC. Foi constatada uma grande variabilidade farmacocinética interpacientes, provavelmente por variações individuais no CYP3A, que é a principal enzima metabolizadora do MI. Variações nos níveis de proteína plasmática (particularmente, albumina) possivelmente relacionadas com o estado nutricional, também podem contribuir para estas variações interpacientes na disponibilidade do MI (Kolb 2003; Champagne 2004). Os eventos adversos mais observados neste estudo em pediatria foram leves a moderados e incluíram náuseas (4%), vômitos (3,5%), fadiga (3,5%) e elevação das transaminases (6%). Anemia moderada, trombocitopenia e neutropenia foram vistas em 1/3 dos pacientes. Outras toxicidades menos frequentes (1,5%) incluíram dor abdominal, cefaleia, estomatite, edema e ganho de peso, artralgia e mialgia (Kolb 2003; Champagne 2004). Apoiada neste primeiro estudo e nos dados obtidos em adultos, em 2003 a U.S Food and Drug Administration (FDA) anunciou a aprovação do MI para crianças portadoras de LMC Ph+ resistentes ao interferon (IFN) e/ou com recidiva pós-TMO. A aprovação do MI naquele momento foi citada como a primeira aprovação de uma nova medicação para o tratamento do câncer infantil em mais de uma década (FDA 2003).</p>	
<p><b>Esquema de administração e doses do Mesilato de Imatinibe</b></p> <p><i>Fase Crônica: 260 a 300 mg/m<sup>2</sup> (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 400 mg), por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.</i></p> <p><i>Fase Acelerada: 300 a 340 mg/m<sup>2</sup> (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 600 mg), por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.</i></p> <p><i>Crise Blástica: 340 mg/m<sup>2</sup> (dose máxima 600 mg) associado ao protocolo</i></p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p> <p>Realmente, a dose máxima de 600 mg para crianças e adolescentes é muito mais adequada, por mais tolerável.</p>



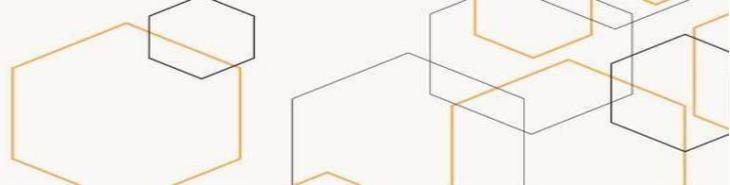
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p>quimioterápico definido de acordo com tipo de crise blástica (linfoide ou mieloide).</p>	
<p><b>Administração:</b>  O comprimido de mesilato de imatinibe pode ser dissolvido em água ou suco de maçã, usando 50 ml do líquido para 100 mg do comprimido ou 200 ml do líquido para 400 mg do comprimido. O resíduo do copo deve ser lavado e ingerido imediatamente. Para crianças com menos de 3 anos, recomenda-se oferecer pelo menos 120 ml de água ou alimento, para evitar irritação esofágica.</p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p>
<p><b>7.2.2 INIBIDORES DE TIROSINOQUINASES DE SEGUNDA GERAÇÃO.</b>  A segunda geração de inibidores de tirosinoquinases foi recentemente aprovada para o grupo pediátrico tanto pelo FDA como na Europa. O FDA aprovou o dasatinibe para pediatria em 2017 e o nilotinibe em 2018. A EMA aprovou o dasatinibe para pediatria em 2018 e o nilotinibe em 2017.</p>	<p>O dasatinibe, apesar de mencionado neste Protocolo, não foi considerado para incorporação, pois, como estabelecido em bula, esse medicamento não possui indicação para crianças e adolescentes (uso <i>off label</i>). O mesmo se aplica ao nilotinibe, sendo que não foi identificada solicitação de avaliação à Conitec para essa indicação, inclusive por seu uso <i>off label</i>. Desta forma, este trecho não foi incorporado ao PCDT.</p> <p>Cabe ressaltar que o processo para avaliação de ampliação de indicação em bula é independente de PCDT e compete somente à Anvisa.</p>
<p><b>7.2.3 MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DOS INIBIDORES DE TIROSINOQUINASES</b>  Uma vez que o prognóstico na LMC está associado à velocidade e extensão da resposta molecular, a identificação precoce dos mecanismos de resistência se faz obrigatória no grupo pediátrico, e, conseqüentemente, a monitorização rigorosa e sistemática da resposta molecular deve ser realizada de acordo com os critérios já definidos para pacientes adultos e que pode ser adaptada para o grupo pediátrico (Hijiya 2019). Esse controle poderá ser realizado no sangue periférico através do PCR em tempo real quantitativo (RQ-PCR) para a quantificação da queda do transcrito BCR-ABL1, usando os parâmetros definidos pelo escore internacional.</p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p>
<p><b>7.2.4. INIBIDORES DE TIROSINOQUINASES E GRAVIDEZ.</b>  1º parágrafo: Crianças nascidas de pais sob tratamento com mesilato de imatinibe nascem saudáveis... <b>Sugestão:</b> Substituir a palavra PAIS por HOMENS, uma vez que pais também pode significar o pai e a mãe. 2º parágrafo: Recomenda-</p>	<p>Este item do PCDT foi reestruturado adicionando algumas sugestões provenientes da contribuição pública.</p>



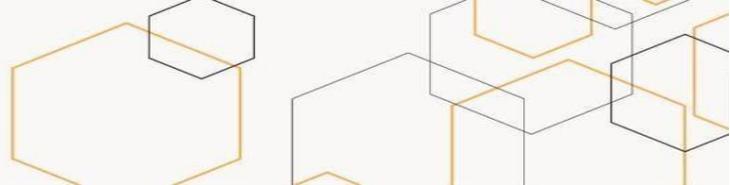
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p><i>se a substituição do ITQ pela alfainterferona (IFN-<math>\alpha</math>) para mulheres com Resposta Molecular Maior (RMM) prolongada; nos casos com resposta molecular inferior, a gravidez deve ser adiada ou o ITQ deve ser substituído pela IFN-<math>\alpha</math> no primeiro trimestre e novamente administrado no segundo ou terceiro trimestre de gestação. Passaria a ser item 7.2.5.</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  <i>Uma vez que não se deve estimular a gravidez na adolescência: Nas adolescentes que engravidem há diferentes cenários a serem considerados:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Se em uso do ITQ, esse deve ser interrompido imediatamente caso paciente esteja em RMM.</i></li> <li>- <i>Se na fase inicial de tratamento, a medicação deverá ser suspensa e substituída por alfa interferona 2B até o final da gestação, na dose de 2.500.000 a 5.000.000 UI/m<sup>2</sup> /dia, por via subcutânea (SC). - Não deve ser utilizado durante a amamentação.</i></li> </ul>	
<p><i>“A informação de que o dasatinibe, apesar de avaliado no protocolo, não foi considerado para incorporação é no mínimo controversa. Poderia ter havido conclusão mais clara se foi encontrada evidência suficiente ou não para o uso em criança e uma conclusão de sugestão ou não para submissão de análise da ANVISA para ampliação da bula”.</i></p>	<p>O dasatinibe, apesar de mencionado neste Protocolo, não foi considerado para incorporação, pois, como estabelecido em bula, esse medicamento não possui indicação para crianças e adolescentes. O mesmo medicamento foi apreciado pelo Plenário da Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, dia 07 de outubro de 2020, para população adulta com LLA Ph+ e teve parecer preliminar desfavorável à incorporação. Cabe ressaltar que o processo para avaliação de ampliação de indicação em bula é independente de PCDT e compete somente à Anvisa.</p>
<p><i>“Que fosse introduzir as três opções de medicamento para crianças e adolescentes. Imatinibe, Dasatinibe e Nilotinibe”</i></p>	<p>O dasatinibe, apesar de mencionado neste Protocolo, não foi considerado para incorporação, pois, como estabelecido em bula, esse medicamento não possui indicação para crianças e adolescentes.</p>
<b>Indicações para o transplante de medula óssea</b>	
<p><i>“Não ficou claro se existe recomendação para incorporação e quais circunstâncias o que é conflitante com a afirmação do ITEM 7.2 TRATAMENTO ENQUANTO AGUARDA O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA”.</i></p>	<p>O texto foi reescrito de forma mais clara.</p>
<p><i>O TCTH-AL continua sendo o único tratamento curativo da LMC e as evidências que avaliaram os ITQs com essa finalidade não permitem demonstrar o efeito de cura com seu uso. Entretanto, nem todos os pacientes dispõem de doadores ou critérios para indicação do</i></p>	<p>O texto do PCDT foi mantido, uma vez que outros inibidores de tirosinoquinase não foram avaliados pela Conitec, inclusive por seu uso <i>off label</i>.</p>



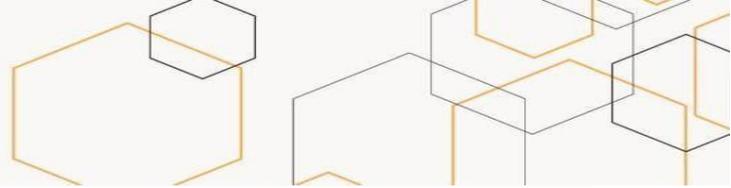
Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p>TCTH-AL, como por exemplo, ter atingido resposta molecular maior com os ITQs. Como já foi citado, atualmente o transplante de medula óssea é a terceira opção terapêutica em crianças e adolescentes com LMC.</p> <p><b>Sugestão:</b> atualizar o texto para “Atualmente no grupo pediátrico a decisão do TMO passa a ser considerada como uma alternativa naqueles pacientes que apresentem falha de resposta ao tratamento com os ITQ de segunda geração ou que estejam em fase avançada da doença (fase acelerada ou crise blástica). Eventualmente, poderá ser indicado nos pacientes que apresentem resistência ao inibidor de tirosinoquinase decorrente da presença da mutação T315I, considerando a indisponibilidade do ponatinibe no Brasil. Deve estar claro que o mais prudente é a avaliação dinâmica do tratamento, redirecionando a conduta de acordo com a monitorização laboratorial. No Brasil, as indicações de TMO em pacientes pediátricos com LMC Ph+ tem como base o consenso de transplante de células progenitoras hematopoiéticas em LMC Pediátrica 2020, do Grupo Brasileiro de TMO Pediátrico, que são as seguintes: - Fase acelerada e crise blástica ao diagnóstico; - Progressão para FA e CB. A pesquisa positiva da mutação T315I está associada a mau prognóstico; - O papel do TMO deve ser discutido em pacientes com baixa adesão; - Falha terapêutica aos inibidores de segunda geração; - Toxicidades intoleráveis ao uso dos ITQ.</p>	
<b>Eventos adversos</b>	
<p><b>5º parágrafo:</b></p> <p>Esquemas de tratamento intermitente com o mesilato de imatinibe podem ser uma estratégia para evitar efeitos adversos nos pacientes pediátricos que mantêm remissão molecular sustentada; entretanto, mais estudos são necessários para definir esse procedimento, comparado com o uso contínuo do ITQ. Não temos referência que suporte o uso intermitente do ITQ, até porque temos dados suficientes mostrando que a aderência ao tratamento diário tem</p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p>



Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p><i>relação direta com desfecho. Portanto, a frase acima deve ser excluída do PCDT.</i></p>	
<b>Monitoramento</b>	
<p><i>“Não encontrei menção no protocolo para monitoramento do paciente: tipo de exame, frequência e o que fazer em caso de alteração”.</i></p>	<p>Estas informações foram adicionadas ao texto.</p>
<p><b>Texto:</b>  <i>Medida do peso e altura a cada visita, com observação da velocidade do crescimento. Considerar cintilografia óssea ou densitometria óssea. Se houver evidência de um padrão anormal do crescimento, a criança deve ser encaminhada para avaliação endocrinológica.</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  <i>Medida do peso e altura a cada visita, com observação da velocidade do crescimento. O acompanhamento deverá ser iniciado já na idade pré-púbere, com realização de raio X de idade óssea e densitometria óssea (para acompanhar a osteopenia associada ao uso crônico dos ITQ). Vale lembrar que nos adolescentes a padronização da densitometria óssea é diferente dos adultos e, portanto, deve ser realizada a densitometria óssea com protocolo pediátrico. Se houver evidência de um padrão anormal do crescimento, a criança deve ser encaminhada para avaliação endocrinológica para acompanhamento regular e realização de exames complementares</i></p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p>
<p><b>Texto:</b>  <i>Estadiamento Tanner a cada visita. Análise das gonadotropinas e dos esteroides sexuais. Havendo evidência de atraso puberal, a criança deve ser encaminhada para avaliação e conduta endocrinológica</i></p> <p><b>Sugestão:</b>  <i>Estadiamento Tanner a cada visita. Análise das gonadotropinas e dos esteroides sexuais a partir da idade pré-púbere. Havendo evidência de atraso puberal, a criança deve ser encaminhada para avaliação e conduta endocrinológica</i></p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p>
<p><b>Texto:</b> <i>Eletrocardiograma e ecocardiograma anual. Sugestão: Eletrocardiograma e ecocardiograma</i></p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p>



Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<p><i>anual, além de acompanhamento com cardiologista.</i></p>	
<b>Outras considerações</b>	
<p><i>A referência à portaria 140 está desatualizada. A portaria vigente é a 1399.</i></p>	<p>A referência foi corrigida.</p>
<p><b>Sugestão</b>  <i>Incluir:</i>  - <i>Atenção deve ser dada ao ganho de peso, que pode exceder a 10% nos pacientes pediátricos. Neste caso, o paciente deve ser encaminhado ao endocrinologista.</i>  - <i>Estimular atividades físicas aeróbicas como prevenção do ganho de peso e da osteoporose.</i>  - <i>Observação para o aparecimento de acne (que pode ser acentuada), manchas hipercrômicas ou despigmentação da pele. Nestes casos, o paciente deve ser encaminhado ao dermatologista.</i></p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p>
<p><b>Sugestão</b>  <i>Trocar os termos BCR-ABL por BCR-ABL1, proto-oncogene BCR-ABL por oncogene BCR-ABL e BCR-ABL por BCR-ABL1 no texto da PCDT.</i></p>	<p>As alterações foram feitas no texto.</p>
<p><i>Sugestões de redução de impostos, garantia de benefícios e aposentadoria especial:</i></p> <p><i>“Sugiro que os pacientes de Leucemia Mieloide Crônica possam receber auxílio-doença mesmo não estando hospitalizados, e que possam ter aposentadoria especial, com 25 anos de contribuição.”</i></p> <p><i>“Um ponto importante que merece muita atenção é a redução de impostos sobre medicamentos para combater graves doenças, e a Leucemia é uma delas entre tantas outras gravíssimas. Gostaria que os Governantes tivessem mais empatia e acompanhassem mais de perto os problemas que os pacientes portadores de doenças crônicas e agudas, bem como seus familiares, enfrentam desde o início do recebimento do diagnóstico, acompanhando também a fase do tratamento contra a Leucemia. E assim, tivessem uma postura mais ativa e brigassem (pra valer) por melhorias, por campanhas de prevenção e tratamentos, e principalmente por exames e medicamentos necessários (atuais, modernos que possam combater, controlar melhor o tratamento). São vidas</i></p>	<p>Embora estes temas sejam relevantes, recomendações a respeito de redução de impostos e concessão de benefícios fogem ao escopo dos PCDT.</p>



Contribuição à Consulta Pública	Resposta
<i>que precisam de ajuda, e muita ajuda. São crianças, adolescentes e adultos lutando diariamente pelo direito de viver. Isso é muito dolorido. Nós podemos conseguir melhorias, mas precisamos do empenho dos governantes, que estão nos representando na área da saúde pública.”</i>	

## **DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da Conitec presentes na 5ª reunião extraordinária do plenário realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 617/2021.



## DECISÃO

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

**PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 02 DE JULHO DE 2021**

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a leucemia mieloide crônica no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de crianças e adolescentes com esta doença;

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

Considerando o Registro de Deliberação no 617/2021 e o Relatório de Recomendação no 622 - Maio de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

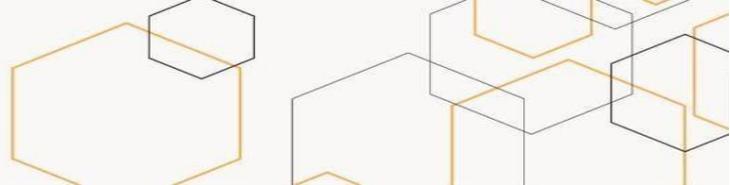
Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral de leucemia mieloide crônica de crianças e adolescentes, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da leucemia mieloide crônica de crianças e adolescentes.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença



em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

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

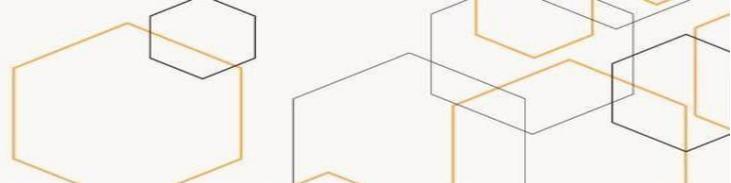
Art. 5º Fica revogada a Portaria no 114/SAS/MS, de 10 de fevereiro de 2012, publicada no Diário Oficial da União nº 35, de 17 de fevereiro de 2012, Seção 1, páginas 59 a 61.

**SERGIO YOSHIMASA OKANE**

Secretário de Atenção Especializada à Saúde

**HÉLIO ANGOTTI NETO**

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos  
Estratégicos em Saúde



## ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

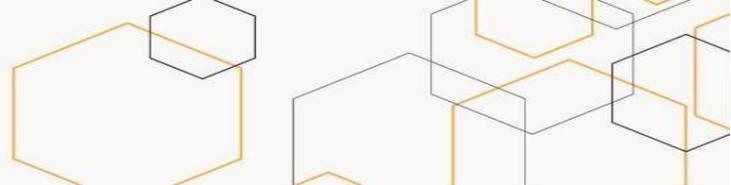
## 1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada à translocação cromossômica 9;22, que resulta na formação do cromossoma Philadelphia<sup>1,2</sup>. A translocação do cromossoma 9 conduz à fusão entre a porção do gene BCR do cromossoma 22 e o segmento do gene ABL do cromossoma 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova fosfoproteína com elevada atividade inibidora da tirosinoquinase, responsável pela etiopatogenia da LMC.

A LMC progride tipicamente em três fases: Fase Crônica (FC), Fase de Transformação (FT), também chamada de fase acelerada e Fase Blástica (FB), fase terminal de LMC também chamada de fase aguda ou de crise blástica<sup>1-3</sup>.

As três fases da LMC se diferenciam de acordo com alterações observadas no exame físico, sangue periférico, medula óssea e achados genéticos/moleculares. Em mais de 90% dos casos de LMC pediátrica e de adultos, o transcrito BCR-ABL1 resulta em uma proteína de fusão de 210 kDa<sup>4,5</sup>. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que, para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres. 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 mulheres<sup>6</sup>. Cerca de 15% dos novos casos de leucemia são de LMC. Em crianças, a LMC é de ocorrência rara, representando menos do que 10% de todos os casos e menos de 3% de todas as leucemias na infância, com 0,7 caso/milhão/ano, na faixa etária entre 1 e 14 anos de idade. Essa incidência aumenta para 1,2/milhão/ano na adolescência<sup>7</sup>. A grande maioria dos pacientes com diagnóstico de LMC é assintomática e geralmente eles são diagnosticados durante um exame físico de rotina ou exames de sangue. Os sinais e sintomas comuns da LMC, quando presentes, resultam de anemia e esplenomegalia. Isso inclui fadiga, perda de peso, mal-estar e saciedade fácil. Podem ocorrer também, com menor frequência, febre, infecções recorrentes, hematomas e sangramentos espontâneos.

O diagnóstico da LMC é geralmente feito na idade entre 11 e 12 anos (variação de 1 a 18 anos), sendo que 10% dos casos se encontram em fase avançada<sup>7</sup>. Mais de 80% dos casos são diagnosticados após os 4 anos de idade, sendo observado que mais de 60% deles são crianças maiores de 10 anos<sup>7</sup>. Existem, entretanto, relatos da ocorrência da doença em lactentes menores de 24 meses de idade<sup>8,9</sup>. A LMC não tem predileção por sexo ou raça e não está associada a síndromes genéticas constitucionais ou a agentes infecciosos<sup>5</sup>. A exposição à radiação ionizante é, até o momento, o único fator de risco conhecido a se relacionar com o desenvolvimento desse tipo de leucemia<sup>5,7</sup>. A proporção de pacientes pediátricos diagnosticados em fase avançada da doença



(FT e FB) é maior do que nos adultos<sup>5</sup>. Devido à baixa incidência e às escassas publicações sobre LMC em crianças e adolescentes, a prática assistencial para o controle desse tipo de leucemia nesses grupos etários não está tão bem estabelecida como para os adultos.<sup>1,5,7,10-13</sup>. Após a introdução do inibidor da tirosinoquinase (ITQ) mesilato de imatinibe, há aproximadamente 15 anos, o tratamento da LMC mudou consideravelmente.<sup>14,15</sup>. A indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL), único tratamento ainda estabelecido como curativo, é agora postergada pela possibilidade terapêutica com ITQ. Quanto ao surgimento de novos fármacos desta mesma classe, o dasatinibe tem se mostrado bem tolerado pelos adultos<sup>4,5,10,16</sup>. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado oferecem à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da leucemia mieloide crônica em crianças e adolescentes. 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)

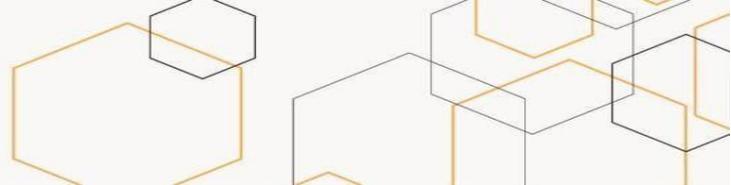
- C92.1 Leucemia mieloide crônica

## 3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LMC é dado mediante a anamnese, exame físico, hemograma completo com plaquetometria, mielograma (aspirado de medula óssea) ou biópsia de medula óssea, no caso de aspirado seco devido à fibrose medular moderada ou intensa, e exame de citogenética positivo para o cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo (reação em cadeia de polimerase - PCR) em sangue periférico ou medula óssea para o proto-oncogene BCR-ABL<sup>1,12,13,17-19</sup>.

Mesmo que o exame de BCR-ABL positivo também defina o diagnóstico de LMC, deve-se ter em mente que outras anormalidades cromossômicas podem ser observadas.

Os achados clínicos e laboratoriais caracterizam as fases evolutivas.



## **a. Classificação diagnóstica da Organização Mundial da Saúde (OMS) para leucemia mieloide crônica:**

Atualmente, a classificação das neoplasias mieloides e leucemias agudas da Organização Mundial da Saúde (OMS) é o sistema mais aceito para o diagnóstico e classificação da LMC. De acordo com essa classificação diagnóstica, a caracterização das fases deve apresentar os seguintes achados<sup>20</sup>:

### **3.1.1. Fase Crônica (LMC-FC)**

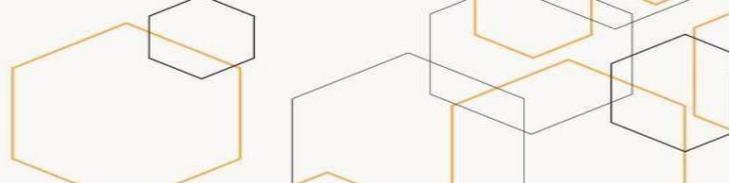
A LMC na Fase Crônica (FC) apresenta-se com leucocitose ( $12-1.000 \times 10^9/L$ , com mediana de  $100 \times 10^9/L$ ), presença de desvio escalonado acentuado e blastos geralmente abaixo de 2% da leucometria global. A basofilia absoluta está presente e a eosinofilia é comum. A plaquetose é uma característica comum, com valores de plaquetometria que podem variar entre normal e acima de  $1.000 \times 10^9/L$ . A trombocitopenia não é comum. Não há displasia significativa da medula óssea. A basofilia absoluta está presente e a eosinofilia é comum. A monocitose absoluta pode estar presente, porém, com os monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, em que pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica<sup>20</sup>.

No exame do aspirado medular (mielograma), observa-se medula óssea extremamente hiperclular com relação G/E  $> 10/1$ ; hiperplasia granulocítica acentuada com discreta hipogranulação em todas as fases do setor granulocítico; eosinofilia e basofilia; hiperplasia megacariocítica não displásica acentuada; presença de  $< 5\%$  de blastos, sem outras alterações displásicas. Quando procedida, a biópsia de medula óssea mostra celularidade aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao mielograma. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, entre 40% e 50% dos pacientes apresentam moderada à intensa hiperplasia megacariocítica. Pode-se observar fibrose medular moderada<sup>20</sup>.

### **3.1.2. Fase de Transformação (LMC-FT)**

A LMC na Fase de Transformação (FT) é diagnosticada por<sup>20</sup>:

- a) Aumento persistente da leucometria ( $> 10 \times 10^9/L$ ) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia;
- b) trombocitose ( $> 1.000 \times 10^9/L$ ) não responsiva à terapia;
- c) trombocitopenia persistente ( $< 100 \times 10^9/L$ ) e não relacionada à terapia;
- d) evolução citogenética clonal no cariótipo ao diagnóstico;



e) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico;

f) 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;

g) anormalidades cromossômicas adicionais ao diagnóstico nas células Ph+ (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19), cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2; e

h) qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia.

Os critérios a) a d) estão mais associados à transição da FC para a FT, enquanto os critérios e) e f) são mais indicativos de uma transição entre a FT e a Fase Blástica (FB). Embora modificações e novas sugestões desses critérios venham sendo propostas, recomenda-se que sejam considerados como progressão de doença.

### 3.1.3. Fase Blástica (LMC-FB)

A LMC-FB é diagnosticada quando<sup>20</sup>:

a) A quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou forem encontradas  $\geq$  20% das células nucleadas na medula óssea; ou

b) quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral (cloroma).

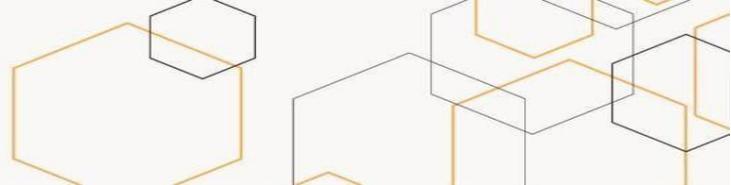
Pode ocorrer evolução blástica linfóide, mielóide ou como leucemia de linhagem mista. A investigação do transcrito BCR-ABL1 210 está recomendada em todos os casos de leucemia aguda, com a finalidade de diferenciar os casos secundários de uma crise blástica de LMC.

## 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que preencherem todos os critérios a seguir:

- Idade inferior a 19 anos;
- diagnóstico confirmado de LMC em qualquer das três fases, por hemograma e mielograma;
- exame de citogenética (determinação de cariótipo) positivo para o cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL1;
- exame de beta-hCG negativo na suspeita de gravidez; e
- estar em primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) após TCTH-AL.

**NOTA:** Doentes de LMC com 19 ou mais anos de idade devem ser incluídos no protocolo específico estabelecido pelo Ministério da Saúde para o uso do mesilato de imatinibe no tratamento dessa doença nos adultos.



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

## 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT:

- Pacientes que apresentarem resultado negativo para o cromossoma Philadelphia no exame de citogenética e seu correspondente BCR-ABL1 em exame de biologia molecular;
- pacientes em fase de amamentação; ou
- pacientes que apresentem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou tenham contraindicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado neste Protocolo.

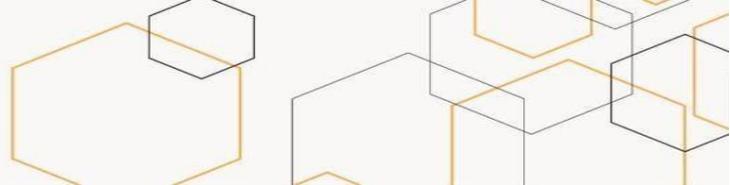
## 6. CASOS ESPECIAIS

### 6.1. Inibidor de tirosinoquinase e gravidez

A literatura atual é limitada em humanos, porém pesquisas em animais sugerem que a dose padrão do mesilato de imatinibe não prejudica a fertilidade do adulto masculino ou do adulto feminino que utilizam esse medicamento na época da concepção. Contudo, se uma paciente deseja engravidar, é aconselhável planejar a gravidez e buscar uma resposta terapêutica o mais profunda possível, pelo menos, uma Resposta Molecular Maior (RMM)<sup>21,22</sup>.

De acordo com as recomendações do fabricante, o mesilato de imatinibe não é recomendado durante a gravidez a menos que claramente necessário, pois pode prejudicar o desenvolvimento do feto. Pacientes em uso de ITQ e que engravidam devem ser orientadas a interromper o uso desses medicamentos de imediato, vez que são contraindicados durante a gravidez.

A terapia deve ser interrompida, com preferência por um período de repouso de três meses antes da concepção e durante a gravidez, e deve ser reiniciada imediatamente após o nascimento.



No entanto, se houver uma gravidez não planejada ou se a paciente for diagnosticada durante a gravidez, o tratamento da LMC durante a gestação dependerá do momento do tratamento em que a paciente se encontra<sup>21,22</sup>.

Pacientes recém-diagnosticadas com LMC durante ou juntamente com a gestação muitas vezes poderão submeter-se, no primeiro trimestre da gestação, apenas a sessões de leucocitoafereses para controle da hiperleucocitose.

A alfa-interferona poderá ser utilizada em gestantes a partir do segundo trimestre da gestação, sempre levando em consideração uma análise dos riscos frente aos benefícios.

Imatinibe pode ser substituído pela alfa-interferona (IFN- $\alpha$  2B) para mulheres com RMM prolongada; nos casos com resposta molecular inferior, a gravidez deve ser adiada ou o imatinibe deve ser substituído pela IFN- $\alpha$  2B no primeiro trimestre e novamente administrado no segundo ou terceiro trimestre de gestação<sup>2,21</sup>.

Crianças nascidas de homens sob tratamento com mesilato de imatinibe nascem saudáveis e, com isso, não há necessidade de aconselhamento ou de suspensão do seu tratamento. Entretanto, para crianças nascidas de mulheres expostas ao mesilato de imatinibe no primeiro trimestre de gravidez, os resultados são menos encorajadores, já que há relatos de anormalidades congênitas, especialmente nos rins, esqueleto, coração, cérebro e intestino<sup>1,12,23</sup>.

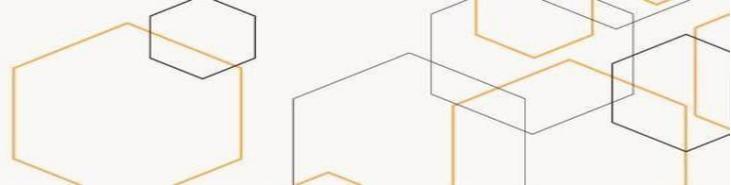
## 7. TRATAMENTO

A despeito da disponibilidade de medicamentos que alteraram sobremaneira a evolução da LMC e os resultados do seu tratamento, o TCTH-AL continua a ser uma alternativa terapêutica dessa leucemia, mandatória em alguns casos. Daí, deve-se proceder à tipagem HLA dos pacientes e sua inclusão no REREME/INCA/MS, para uma eventual busca de seus potenciais doadores.

### 7.1. Tratamento Medicamentoso

As fases crônica, de transformação e blástica da LMC podem assim se apresentar ao primeiro diagnóstico; como evolutivas de fase anteriormente diagnosticada e tratada (ou seja, de FC para FT, de FC para FB ou de FT para FB); ou como regressivas pelo efeito terapêutico (ou seja, de FB para FT, de FB para FC e de FT para FC).

No caso de o efeito terapêutico do ITQ ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de FB para FT ou



FC; de FT para FC), não se modifica a dose de medicamento já em uso.

### 7.1.1. Mesilato de Imatinibe

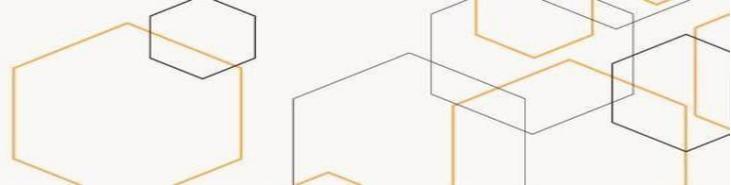
Confirmado o diagnóstico, o mesilato de imatinibe é primeira linha de tratamento dos casos de LMC.

O imatinibe é um derivado da fenilaminopirimidina e um inibidor seletivo da atividade da tirosinoquinase do gene de fusão BCR-ABL1 (oncoproteína), o produto do cromossoma Philadelphia. O mesilato de imatinibe também possui alta atividade de bloqueio da atividade da tirosinoquinase do c-kit (receptor do fator stem-cell - SCF) e do receptor do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF). A capacidade do imatinibe de inibir a atividade da tirosinoquinase do BCR-ABL1 está relacionada com sua ocupação no local da quinase na proteína, que bloqueia o acesso ao ATP e previne a fosforilação do substrato, inibindo a proliferação celular dependente de BCR-ABL<sup>18,24</sup>.

O imatinibe causa a apoptose ou parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam BCR-ABL1 e é bem absorvido após a administração oral; níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração. A vida-média de eliminação do imatinibe e seu maior metabólito ativo, o derivado piperazínico N-desmetilado (CGP71588), é, aproximadamente, de 18 e 40 horas, respectivamente. Cerca de 95% do imatinibe é ligado a proteínas, principalmente a albumina e glicoproteína alfa-1-ácida. A maior enzima responsável por seu metabolismo é a CYP3A4<sup>2,12,25</sup>.

O mesilato de imatinibe mudou substancialmente o tratamento da LMC do adulto, eliminando a indicação de TCTH-AL para muitos pacientes com LMC em fase crônica. Uma vez que a LMC constitui um evento raro na infância, as estratégias terapêuticas adotadas provêm da experiência obtida dos estudos clínicos feitos com adultos. A análise dos dados padronizados pelo *European Leukaemia Net* (ELN)<sup>2</sup>, colhidos nos últimos anos sobre o uso dos ITQ por adultos, estabeleceu a melhor forma de conduzir o tratamento das três fases na LMC, segundo os exames citogenéticos e a monitoração molecular dos transcritos BCR-ABL1<sup>2,12,25</sup>. Até o momento, o mesilato de imatinibe é a terapêutica de escolha para o início do tratamento da LMC em todas as faixas etárias, e a sua interrupção, fora de estudos clínicos, ainda não pode ser fortemente recomendada<sup>7</sup>. A recaída da LMC traz um mau prognóstico e a necessidade de novos antileucêmicos<sup>7,11,16</sup>.

A LMC em fase de transformação ou em fase blástica normalmente se apresenta com resistência à terapia, inclusive o mesilato de imatinibe.



### 7.1.1.1. Esquema de administração e doses

A hidroxiureia deve ser utilizada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto se aguardam os resultados dos exames que confirmem o diagnóstico de LMC<sup>2,3</sup>.

O imatinibe só deve ser iniciado com leucometria reduzida previamente com hidroxiureia, pois, pela experiência acumulada com seu uso por pacientes de todas as faixas etárias, a hidroxiureia é muito eficaz para uma redução imediata da hiperleucocitose, devendo-se iniciar o imatinibe com a leucometria em torno de 20.000/mm<sup>3</sup>.

Após controle hematológico, com o uso da hidroxiureia, por via oral, na dose de 30 a 40mg/kg/dia, com ajustes da dose de acordo com a redução da leucometria global para aproximadamente 20.000/mm<sup>3</sup>, indica-se o mesilato de imatinibe como primeira linha de tratamento da LMC em qualquer de suas fases ao diagnóstico:

São preconizadas as seguintes posologias do mesilato de imatinibe<sup>23</sup>:

a) LMC-FC: 260 a 300 mg/m<sup>2</sup> (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 400 mg), por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.

b) LMC-FT: 300 a 340 mg/m<sup>2</sup> (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 600 mg), por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.

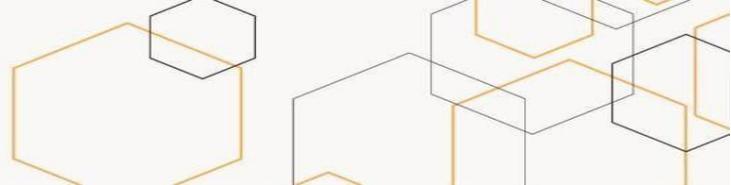
c) LMC-FB: 340 mg/m<sup>2</sup> (dose máxima 600 mg) associado ao esquema poliquimioterápico adotado no hospital de acordo com a linhagem celular agudizada (linfoide ou mieloide).

O comprimido de mesilato de imatinibe pode ser dissolvido em água ou suco de maçã, usando 50 ml do líquido para 100 mg do comprimido ou 200 ml do líquido para 400 mg do comprimido. O resíduo do copo deve ser diluído e ingerido imediatamente. Para crianças com menos de 3 anos, deve-se oferecer, pelo menos, 120 ml de água ou alimento, para evitar irritação esofágica<sup>23</sup>.

### 7.1.2. Tratamento do paciente em fila para o TCTH-AL

O tratamento da criança ou adolescente com LMC-FC com hidroxiureia seguido por IFN- $\alpha$  2B com ou sem citosina arabinosídeo é utilizado hoje para crianças e adolescentes que aguardam o TCTH-AL. A IFN- $\alpha$  2B também é o agente de escolha durante a gestação ou em pacientes de baixo risco que apresentam comorbidades ou façam uso de outros medicamentos que contraindicam o uso do imatinibe<sup>5</sup>.

A tolerância reduzida e a cinética de resposta mais lenta à IFN- $\alpha$  2B em comparação com os inibidores de tirosinoquinases reduziram o uso daquele medicamento. No entanto, a terapia com ITQ pode ser limitada por



resistência leucêmica, toxicidade (intolerância ou outro evento adverso) ou não adesão ao medicamento, e quando a terapia é suspensa.

A IFN- $\alpha$  2B tem uma ampla gama de efeitos terapêuticos que podem reduzir a probabilidade de resistência ou recidiva, especialmente quando usada em combinação com outras terapias da LMC. A alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina ou hidroxiureia pode resultar em resposta clínica e hematológica em 70%-80% dos casos, resposta citogenética completa em 5%-15% e taxa de sobrevida em 5 anos de 57%, com relatos de resposta completa molecular em 5%-10% duradouras, mesmo anos após a suspensão do tratamento<sup>26-28</sup>. Respostas citogenéticas são esperadas com 12 meses de tratamento e, a este ponto, a conduta deve ser modificada se não houver evidência de resposta citogenética. O tratamento permite redução ou estabilidade da mielofibrose associada à LMC, fator limitante para indicação ulterior de TCTH-AL<sup>29-31</sup>.

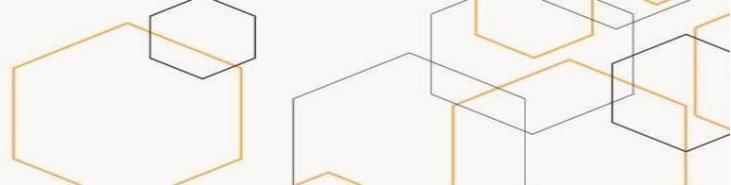
### **7.1.2.1. Esquema de administração de alfainterferona e citarabina**

A IFN- $\alpha$  2B é usada na dose de 2.500.000 a 5.000.000 UI/m<sup>2</sup>/dia, por via subcutânea (SC), isolada ou associada à citarabina 20mg/m<sup>2</sup>/dia, por via SC, durante 10 dias a cada mês (D1 a D10, mensalmente) até que se imponha a suspensão do tratamento, observe-se resistência ou recaída leucêmica ou se proceda ao TCTH-AL da criança ou adolescente<sup>31-33</sup>.

### **7.1.3. Benefícios Esperados**

O tratamento medicamentoso da LMC tem como objetivo<sup>12,18,24,34-39</sup>:

- ✓ normalizar as contagens das células sanguíneas;
- ✓ destruir as células leucêmicas;
- ✓ normalizar o tamanho do fígado, do baço e de outros locais, como decorrência da destruição dessas células;
- ✓ reduzir a indicação ou aguardar o TCTH-AL;
- ✓ aumentar a sobrevida livre de LMC; e
- ✓ aumentar a sobrevida global dos doentes.



## 7.1.4. Resposta terapêutica

### 7.1.4.1. Resposta terapêutica ao imatinibe

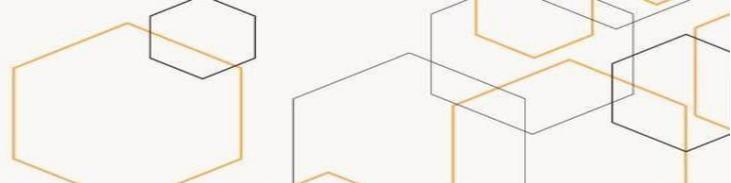
A avaliação da resposta terapêutica ao mesilato de imatinibe deve considerar os seguintes critérios e definições<sup>12,18,24,34-39</sup>:

- RESPOSTA HEMATOLÓGICA COMPLETA (RHC):
  - ✓ leucometria  $< 10 \times 10^9/L$ ;
  - ✓ basófilos  $< 5\%$ ;
  - ✓ nenhum mielócito, pró-mielócito ou mieloblasto na contagem diferencial;
  - ✓ contagem de plaquetas  $< 450 \times 10^9/L$ ;
  - ✓ baço impalpável.
  
- RESPOSTA CITOGENÉTICA (RC):
  - ✓ completa (RCC): ausência do cromossoma Ph+;
  - ✓ parcial (RCP): 1% a 35% de metáfases Ph+;
  - ✓ menor (RCm): 36% a 65% de metáfases Ph+;
  - ✓ mínima (RCmin): 66% a 95% de metáfases Ph+;
  - ✓ sem resposta:  $> 95\%$  de metáfases Ph+.
  
- RESPOSTA MOLECULAR (RMo):
  - ✓ completa (RMoC): Transcritos de RNAm do BCR-ABL1 indetectáveis pelo RT-PCR em duas amostras de sangue consecutivas de adequada qualidade (sensibilidade  $> 104$ );
  - ✓ maior (RMoM): Razão BCR-ABL1/ABL  $\leq 0,1\%$  na escala internacional.

### 7.1.4.2. Definições de resposta ótima ao mesilato de imatinibe

As definições de resposta ótima são definidas por<sup>2,12,25</sup>:

- ✓ Em três meses - Atingir RHC e RCm (Ph+  $\leq 65\%$ );
- ✓ Em seis meses - Atingir pelo menos RCP (Ph+  $\leq 35\%$ );
- ✓ Em 12 meses - Atingir RCC;



- ✓ Em 18 meses - Atingir RMoM (BCR-ABL1/ABL  $\leq$  0,1% (escala internacional));
- ✓ Em qualquer momento - Manter ou melhorar a RMoM.

### 7.1.4.3. Definições de Alerta

As definições de alerta são definidas por<sup>2,12,25</sup>:

- ✓ Em três meses – Atingir BCR-ABL  $>$  10% em dois exames consecutivos ou Ph+ 36%-95%;
- ✓ Em seis meses – Atingir BCR-ABL 1%-10% em dois exames consecutivos ou Ph+ 1%- 35%;
- ✓ Em 12 meses – Atingir BCR-ABL  $>$  0,1%-1% em dois exames consecutivos;
- ✓ Em qualquer momento – Outras alterações citogenéticas em células Ph- (-7 ou 7q-).

### 7.1.4.4. Definições de falha do imatinibe

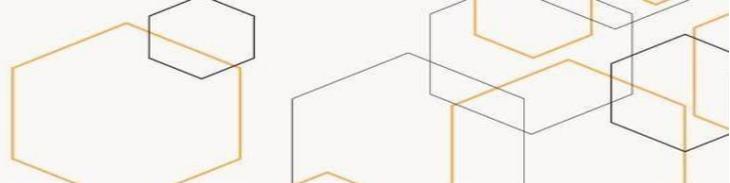
As definições de falha ao imatinibe são definidas por<sup>2,12,25,39</sup>:

- ✓ Em três meses - Não atingir RHC;
- ✓ Em seis meses - Sem resposta citogenética (Ph+  $>$  95%);
- ✓ Em 12 meses – Não atingir RCP (Ph+  $>$  35%);
- ✓ Em 18 meses - Não atingir RCC;
- ✓ Em qualquer momento - Perder RHC, perder RCC e aparecimento de alterações cromossômicas complexas/Ph+.

### 7.1.5. Interações Medicamentosas relacionadas ao imatinibe

O mesilato de imatinibe pode interagir com outros medicamentos<sup>23</sup>. Isto inclui o seguinte:

- ✓ Alguns medicamentos para tratamento de infecções, tais como: cetoconazol, itraconazol, eritromicina ou claritromicina;
- ✓ alguns medicamentos usados para tratamento de epilepsia, tais como: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína ou primidona;
- ✓ alguns medicamentos para tratamento de colesterol alto, tais como: sinvastatina;



- ✓ alguns medicamentos para tratamento de distúrbios mentais, tais como: benzodiazepínicos ou pimozida;
- ✓ alguns medicamentos para tratamento de pressão sanguínea alta ou distúrbios do coração, tais como: bloqueadores de canais de cálcio ou metoprolol;
- ✓ rifampicina, um medicamento para tratamento da tuberculose;
- ✓ Erva de São João – um produto fitoterápico utilizado para tratamento da depressão e outras condições
- ✓ dexametasona – um medicamento anti-inflamatório;
- ✓ ciclosporina – um medicamento imunossupressor;
- ✓ varfarina – um medicamento utilizado no tratamento de distúrbios da coagulação sanguínea (tais como coágulos sanguíneos ou trombozes).

### 7.1.6. Eventos adversos do imatinibe

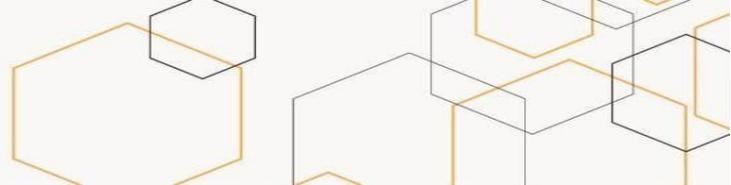
A toxicidade do mesilato de imatinibe é comum, e os efeitos adversos ocorrem com a mesma ou menor frequência, embora menos severamente, em crianças e adolescentes do que nos adultos<sup>12,18,23,24,34–38</sup>.

Os efeitos adversos mais frequentes são neutropenia e eventos musculoesqueléticos. Mielossupressão ocorre em cerca de 25% dos pacientes com LMC-FC, especialmente nas primeiras 6 semanas, sendo esta taxa mais elevada do que nos adultos. Em termos de citopenias, 27%, 5% e 2,5% desenvolvem, em graus 3 ou 4, neutropenia, trombocitopenia e anemia, respectivamente. Os sintomas gastrointestinais são comuns, principalmente náusea, nas primeiras semanas de tratamento. A biodisponibilidade do imatinibe não é significativamente afetada pela alimentação, a não ser pelo suco de toranja<sup>1,5,7,12,13,17,23</sup>.

Efeitos adversos frequentes são edema, retenção de fluido, câibras (em mãos, pés, panturrilhas e coxas), dor óssea (que afeta 10% das crianças), erupções cutâneas (considerando prurido e lesões maculopapulosas), diarreia, letargia e ganho de peso<sup>1,5,7,12,13,17</sup>.

Efeitos adversos menos frequentes compreendem alteração das provas de função hepática e do metabolismo ósseo, retardo do crescimento e possível cardiotoxicidade (efeito observado em modelo animal, secundário a dano nos miócitos)<sup>1,5,7,12,13,17</sup>.

Em caso de crianças com esqueleto ainda em formação e em uso prolongado de ITQ, tem-se observado retardo na velocidade do crescimento. Crianças na fase pré-puberal são afetadas mais significativamente, e supõe-se que o eixo hormônio do crescimento-fator de crescimento ligado à insulina-1 (IGF-1) seja afetado. Entretanto,



não foram mostradas segurança e eficácia no tratamento com hormônio de crescimento ou IGF-1 recombinante na deficiência daqueles hormônios. Esquemas de tratamento intermitente com o mesilato de imatinibe podem ser uma estratégia para evitar efeitos adversos nos pacientes pediátricos que mantêm remissão molecular sustentada; entretanto, mais estudos são necessários para definir esse procedimento, comparado com o uso contínuo do ITQ.

A indicação da IFN- $\alpha$  2B isolada ou associada à citarabina em baixa dose também deve ser bem avaliada pelo potencial da sua toxicidade. Os efeitos adversos mais frequentes na criança são: anorexia, febre, disfunção hepática, síndrome gripal, sintomas neurológicos ou psiquiátricos e alterações dermatológicas. Menos frequentemente, mas com toxicidade mais grave, incluem-se: trombocitopenia, hipotireoidismo, anemia hemolítica e lúpus eritematoso sistêmico. A tolerância e a adesão podem ser melhoradas com a gradação da IFN- $\alpha$  2B, administrada à noite antes de dormir, e o uso de paracetamol para minimizar o estado de síndrome gripal.

### **7.1.7. Critérios de interrupção do tratamento com o mesilato de imatinibe**

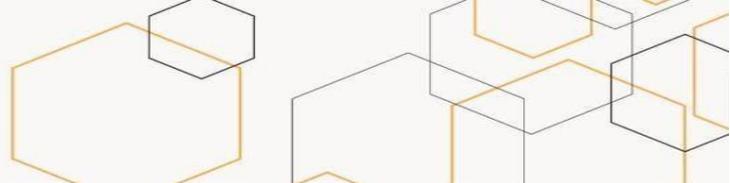
Embora haja estudos sobre a interrupção do tratamento com o mesilato de imatinibe, recomendando mantê-lo durante dois anos de remissão molecular completa mantida e suspendê-lo após 24 meses sob controle mensal por exame de biologia molecular no sangue periférico<sup>12,18,23,34-39</sup>, ainda não se estabeleceram definitivamente os critérios para a suspensão do medicamento. Assim, não se preconiza neste Protocolo a interrupção do tratamento fora de estudos clínicos.

A suspensão do tratamento deve-se dar-se nas seguintes condições:

- ✓ Resposta sub-ótima e falha do imatinibe;
- ✓ falta de adesão ao tratamento;
- ✓ a ocorrência de toxicidade de graus 3 e 4, segundo os critérios de gradação do NCI/EUA, indica a suspensão temporária do imatinibe, retornando-se a ele, com menor dose do que a anteriormente utilizada. Se esta dose menor for aquém da mínima dose efetiva terapêutica, deve-se suspender definitivamente o medicamento.

### **7.2. Transplante de células-tronco hematopéticas alogênico (TCTH-AL)**

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



Preconiza-se o TCTH-AL para pacientes com LMC-FT, LMC-FB ou com mutação T315I e para aqueles sem resposta terapêutica a ITQ. Eventualmente, pode-se considerá-lo em pacientes com resposta sub-ótima a ITQ, principalmente se se incluírem no grupo de alto risco. Pacientes com LMC-FT ou LMC-FB virgens de tratamento devem submeter-se ao TCTH-AL, se elegíveis, após tratamento inicial com 600 mg/dia de imatinibe. O tratamento com ITQ, se eficaz, não deve ser suspenso nem devem ser reduzidas as doses abaixo das preconizadas, na ausência de efeitos adversos significativos.

O mais prudente é a avaliação dinâmica do tratamento, redirecionando a conduta de acordo com a monitorização laboratorial.

As indicações de TMO em pacientes pediátricos com LMC Ph+ são as seguintes:

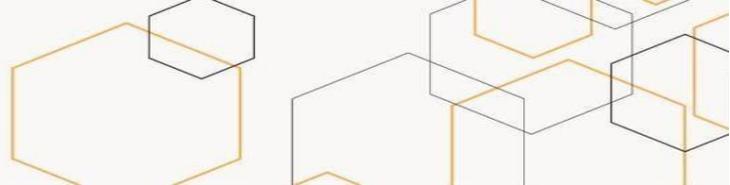
- LMC-FT ou LMC-FB ao diagnóstico;
- progressão para LMC-FT ou LMC-FB (a pesquisa positiva da mutação T315I está associada a mau prognóstico);
- pacientes com baixa adesão ao tratamento com ITQ;
- falha terapêutica do ITQ; ou
- toxicidade grave do ITQ.

Também devem ser observados os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do SNT para a indicação de TCTH-AL aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no REREME/INCA/MS.

## 8. MONITORAMENTO

O monitoramento da toxicidade dos tratamentos inclui<sup>1,4,5</sup>:

- Medida do peso e altura a cada consulta, com observação da velocidade do crescimento.
- O ganho de peso pode exceder a 10% nos pacientes pediátricos. Neste caso, o paciente deve ser encaminhado ao endocrinologista.
- Se houver evidência de um padrão anormal do crescimento, a criança deve ser encaminhada para avaliação endocrinológica. O acompanhamento deverá ser iniciado já na idade pré-púbere, com realização de radiografia simples para determinação da idade óssea e, para acompanhar a osteopenia associada ao uso crônico de ITQ, a densitometria óssea. Vale lembrar que, nos adolescentes, a padronização da densitometria óssea é diferente da nos adultos e, portanto, deve ser procedida à densitometria óssea sob protocolo



pediátrico. Se houver evidência de um padrão anormal do crescimento, a criança deve ser encaminhada para avaliação endocrinológica para acompanhamento regular e realização de exames complementares.

- Estadiamento Tanner a cada visita. Análise das gonadotropinas e dos esteroides sexuais a partir da idade pré-púbere. Havendo evidência de atraso puberal, a criança deve ser encaminhada para avaliação e conduta endocrinológica.
- Dosagem dos hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre), 4 a 6 semanas após iniciar o ITQs e mantendo monitoramento anual.
- Aconselhamento sobre reprodução para jovens mulheres em idade fértil.
- Eletrocardiograma e ecocardiograma, anualmente.
- Estimular atividades físicas aeróbicas como prevenção do ganho de peso e da osteoporose.
- Observar o aparecimento de acne (que pode ser acentuada), manchas hiperocrômicas ou despigmentação da pele e atuar conforme indicado.

O monitoramento de casos transplantados deve seguir a conduta adotada pelo hospital transplantador.

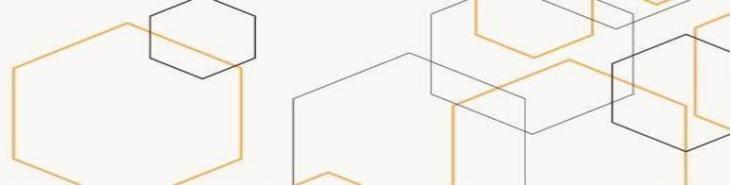
## 9. REGULAÇÃO/ CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Pacientes com menos de 19 anos e diagnóstico de LMC devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica com hematologista e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

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

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento aos pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); e a verificação dos percentuais



das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

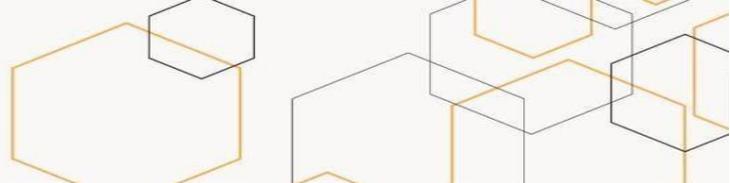
Para a autorização do TCTH-AL aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do SNT.

Os receptores transplantados submetidos ao TCTH-AL, 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 neste PCDT, 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 LMC, observando o presente Protocolo, 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** – A aquisição pelo Ministério da Saúde e o fornecimento pelas Secretarias de Saúde não anulam a obrigatoriedade da solicitação, autorização e registros dos respectivos procedimentos em APAC.

**NOTA 3** – Como o mesilato de imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e fornecido aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde, não pode, assim, ser autorizada APAC para procedimento de quimioterapia de câncer na infância e adolescência (do



Grupo 04, Subgrupo 03 e Forma de Organização 07), quando o seu uso é isolado. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada (procedimento 03.01.01.007-2 - Consulta Médica em Atenção Especializada).

**NOTA 4** – Quando o mesilato de imatinibe é associado a outros antineoplásicos do esquema terapêutico da LMC em fase blástica, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da Tabela do SUS para a quimioterapia de crianças e adolescentes, sob o código da CID-10 correspondente à Leucemia Mieloide Crônica. Os procedimentos se encontram no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA-SUS e estão descritos no **Quadro 1**:

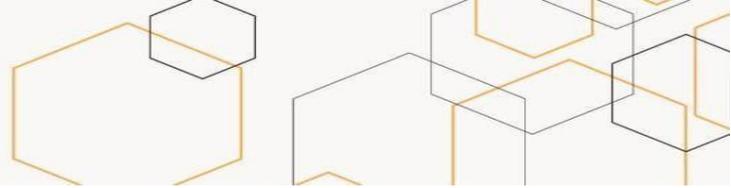
<b>Quadro 1</b> - Procedimentos quimioterápicos da LMC em fase de transformação ou em fase blástica
- 03.04.07.001-7 Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 1ª linha
- 03.04.07.002-5 Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 2ª linha (primeira recidiva)
- 03.04.07.004-1 Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 3ª linha (segunda recidiva)
- 03.04.07.003-3 Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 4ª linha (terceira recidiva)

## 10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

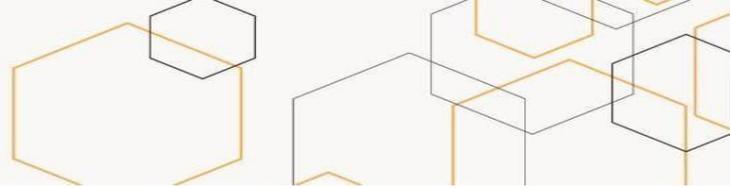
Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## 11. REFERÊNCIAS

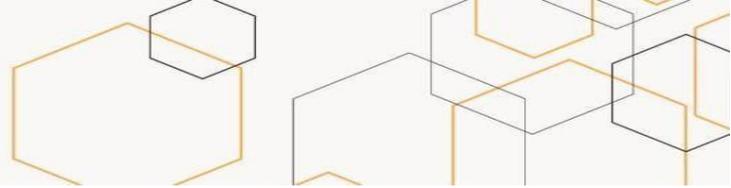
1. Pallera A, Altman JK, Berman E, Abboud CN, Bhatnagar B, Curtin P, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017. J Natl Compr Cancer Netw. 2016;
2. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta N° 04/SAES-SCTIE, de 01 de março de 2021. Diário Oficial da União, Seção 1, No. 44, de 08 de março de 2021. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>.
4. Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, Balis FM, Shusterman S, Ingle AM, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: A report from the children's oncology group phase I consortium. J Clin Oncol. 2011;
5. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. Blood. 2016.
6. 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.
7. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of



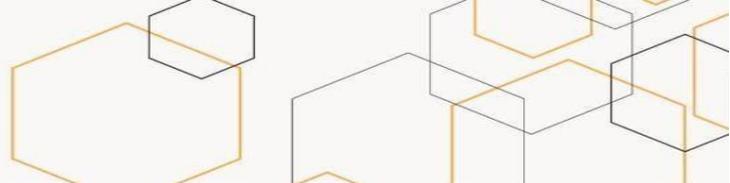
- tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2010.
8. Richardson MW, Grewal SS. Use of imatinib mesylate in a 15-month old with Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia [1]. *Pediatric Blood and Cancer*. 2008.
  9. Arancibia AM, Bendit I, Epelman S. Complete response to imatinib mesylate treatment in a 12-month-old patient with chronic myeloid leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*. 2008.
  10. Gore L, Kearns PR, de Martino Lee ML, De Souza CA, Bertrand Y, Hijiya N, et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;
  11. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, Van Der Velden VHJ, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: Results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children With Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2013;
  12. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol*. 2014;
  13. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: Results of the french national phase IV trial. *J Clin Oncol*. 2011;
  14. Muramatsu H, Takahashi Y, Sakaguchi H, Shimada A, Nishio N, Hama A, et al. Excellent outcomes of children with CML treated with imatinib mesylate compared to that in pre-imatinib era. *Int J Hematol*. 2011;
  15. Ulmer A, Tabea Tauer J, Glauche I, Jung R, Suttorp M. TK inhibitor treatment disrupts growth hormone axis: Clinical observations in children with CML and experimental data from a Juvenile Animal Model. *Klin Padiatr*. 2013;
  16. Zwaan M, Stork LC, Bertrand Y, Gore L, Hijiya N, De Souza C, et al. A phase II study of dasatinib therapy in children and adolescents with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) or Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias resistant or intolerant to imatinib. *J Clin Oncol*. 2012;
  17. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012.
  18. Shah NP. NCCN Guidelines Updates: Discontinuing TKI Therapy in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019.
  19. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, Petit A, Bertrand Y, Mazingue F, et al. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood*. 2014;
  20. WHO. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO Classification of Tumours. WHO; 2017 4th Edition. [Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumou>].
  21. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;
  22. Peccatori FA, Azim JA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;
  23. Novartis Biociências S.A. Bula de medicamento: Glivec® (mesilato de imatinibe ) Comprimido 100 mg e 400 mg. 2019.
  24. 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;
  25. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*.



- 2013.
26. Allan NC, Shepherd PCA, Richards SM. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon- $\alpha$ 1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet*. 1995;
  27. Allan L, Hays H, Jensen N-H, Le Polain De Waroux B, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *Br Med J*. 2001;322(7295):1154–8.
  28. Giles FJ, Shan J, Chen S, Advani SH, Supandiman I, Aziz Z, et al. A prospective randomized study of alpha-2b interferon plus hydroxyurea or cytarabine for patients with early chronic phase chronic myelogenous leukemia: The international oncology study group CML1 study. *Leuk Lymphoma*. 2000;
  29. Talpaz M, Hehlmann R, Quintás-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon- $\alpha$  in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(4):803–12.
  30. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, et al. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2018;
  31. Ministérios da Saúde (Brasil). *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia*. 2014; Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
  32. Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, Abdulkadyrov K, Nair K, Raghunadharao D, et al. Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon- $\alpha$ -2a (40 kD) (Pegasys®) versus interferon  $\alpha$ -2a (Roferon®-A) in patients with treatment-naïve, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007;
  33. M. M, F. M, M. D, A. H, A. R, R.T. S, et al. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: A phase III study. *Leukemia*. 2004.
  34. Atallah E, Schiffer CA. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: When and for whom? *Haematologica*. 2020.
  35. Richter J, Lübking A, Söderlund S, Lotfi K, Markevörn B, Sjölander A, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR-final report from AFTER-SKI. *Leukemia* [Internet]. 2021;10–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33589755>
  36. Carofiglio F, Lopalco A, Lopedota A, Cutrignelli A, Nicolotti O, Denora N, et al. Bcr-abl tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pediatric cml. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
  37. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;
  38. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*. Netherlands; 2020. p. 105932.
  39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portarias SAS 431/2001, 347/2008 e 649/2008 – Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Brasília Ministério da Saúde. 2011;
  40. Belgaumi AF, Al-Shehri A, Ayas M, Al-Mahr M, Al-Seraihy A, Al-Ahmari A, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;
  41. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al. Imatinib mesylate (ST1571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: Results from a Children’s Oncology Group phase 1 study. *Blood*. 2004;
  42. Champagne MA, Fu CH, Chang M, Chen H, Gerbing RB, Alonzo TA, et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: A report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;
  43. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, Menna G, Moleti ML, Santoro N, et al. Long-term results of high-



- dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. *Br J Haematol.* 2015;
44. Hamidieh AA, Ansari S, Darbandi B, Soroush A, Arjmandi Rafsanjani K, Alimoghaddam K, et al. The treatment of children suffering from chronic myelogenous leukemia: A comparison of the result of treatment with imatinib mesylate and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013;
  45. Lakshmaiah KC, Bhise R, Purohit S, Abraham LJ, Lokanatha D, Suresh TM, et al. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Results of treatment with imatinib mesylate. *Leuk Lymphoma.* 2012;
  46. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, De Bont ES, Békassy AN, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia.* 2006;
  47. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;
  48. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014;



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### MESILATO DE IMATINIBE

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

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

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

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

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

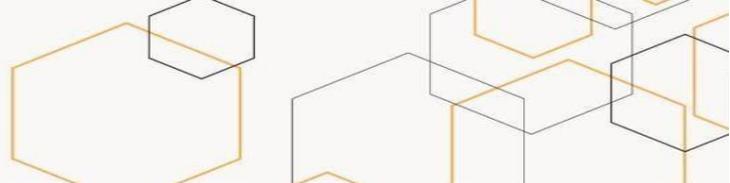
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim/meu (minha) filho (a), comprometendo-me a devolvê-lo ao hospital para que este o devolva à Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde, caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei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

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

( ) Sim ( ) Não

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

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



## APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

### Metodologia

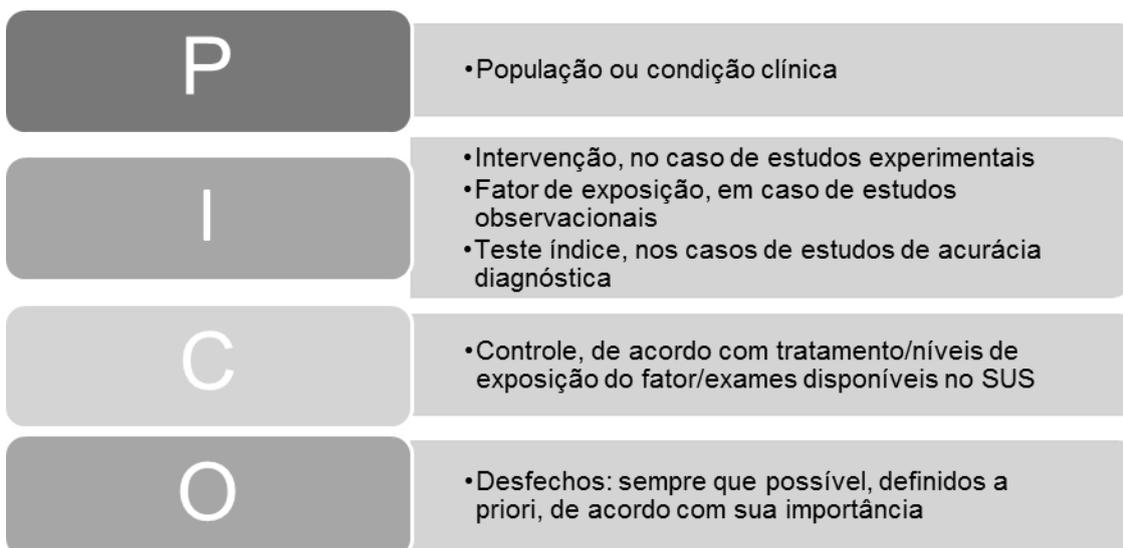
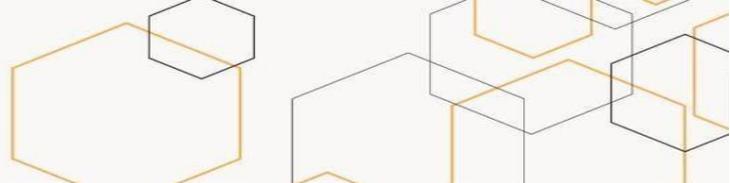
Com a presença de quatro membros do Grupo Elaborador, sendo dois especialistas e dois metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo do PCDT foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de declaração de conflitos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

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

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

Os médicos especialistas do tema da presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no SUS ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica. Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO esta representada na **Figura A**.

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



Ao final dessa dinâmica, duas questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (**Quadro A.1**).

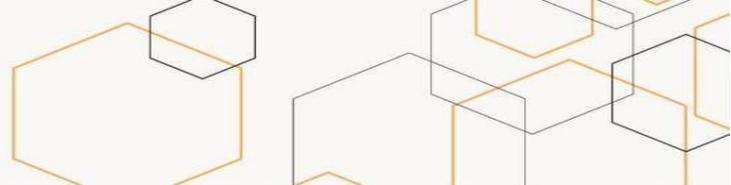
**Quadro A.1** – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do PCDT.

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

LMC: leucemia mieloide crônica.

As perguntas de pesquisa serviram para dar subsídio à redação do texto. O medicamento dasatinibe, apesar de avaliado nesse Protocolo, não foi considerado para incorporação para essa população, pois, como estabelecido em bula, não possui indicação para crianças e adolescentes. O mesmo medicamento foi apreciado pelo Plenário da Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, no dia 07 de outubro de 2020, para população adulta com LLA Ph+ e teve parecer preliminar desfavorável à incorporação. Para os pacientes adultos com LMC, o tratamento com dasatinibe é fornecido, seguindo ao preconizado na Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 04, de 01 de março de 2021.

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 clínicas estabelecidas e apenas com

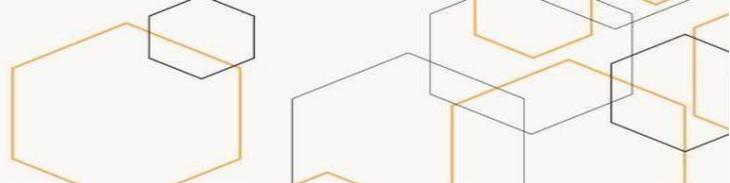


tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após a atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

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

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada.

Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, para complementar o corpo das evidências, foram identificados ensaios clínicos randomizados adicionais que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizaram-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, estas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa também foram mantidos para posterior discussão e inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias em formato pdf, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados da PCDT.



O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente ao longo do Anexo.

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

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, isso significaria que não havia comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Dessa forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)* (Shea Bj *et al.*, 2017); os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (Higgins Jpt e Green S, 2011); os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (Wells G, 2013), e; os estudos de acurácia diagnóstica pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)* (Whiting Pf *et al.*, 2011). Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas *a priori* como detentoras de alto risco de viés.

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

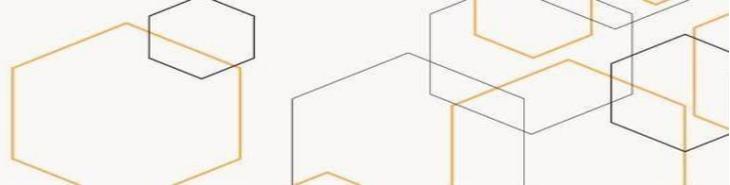
## 1) Questões de Pesquisa

**Questão de Pesquisa 1:** Qual a segurança e eficácia do dasatinibe em casos deresistência/refratariedade do imatinibe (fases crônica, de transformação e aguda)?

### 1) Estratégia de busca MEDLINE via

#### Pubmed:

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



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

Total: 51 referências

Data do acesso: 15/01/2017

#### **EMBASE:**

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

AND

'dasatinib'/exp/mj AND [embase]/lim OR sprycel AND [embase]/lim AND ('imatinib refractory' AND [embase]/lim) OR (imatinib AND refractory AND [embase]/lim) OR (imatinib AND resistance AND [embase]/lim) OR ('imatinib resistant' AND [embase]/lim) OR (imatinib AND refractoriness AND [embase]/lim)

AND

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

Total: 21 referências

Data do acesso: 09/02/2017

## **2) Seleção das evidências**

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

## **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

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

**Tabela A – Características dos estudos**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Risco de viés
<b>Aplenc et al. 2011<sup>4</sup></b>	Série de casos (estudo fase I de escalonamento de dose), multicêntrico (21 centros)	Estudo fase I e de farmacocinética do dasatinibe.	Pacientes pediátricos entre 1 e 21 anos, com leucemias Ph+ resistentes ao imatinibe (mielóide=9 e linfoblástica=2) e pacientes com tumores sólidos. Dados aqui apresentados somente para o estrato LMC.	Dose inicial de 50mg/m <sup>2</sup> 2x/dia com escalonamento para 65, 85 e 110mg/m <sup>2</sup> . Os cursos tiveram duração de 28 dias, sem interrupção entre os cursos.	Alto risco: série de casos, população não representativa.
<b>Zwaan et al. 2013<sup>11</sup></b>	Série de casos (estudo fase I de escalonamento de dose), multicêntrico (6 centros)	Estabelecer a dose para estudo de fase II, avaliar tolerabilidade, eficácia e segurança do dasatinibe.	Pacientes pediátricos com LMC, LMA, LLA Ph+ ou LLA Ph- previamente expostas/refratárias ao imatinibe. Dados aqui apresentados somente para o estrato LMC em fase crônica.	Dasatinibe 1x/ dia com dose inicial de 60mg/m <sup>2</sup> e aumento de dose baseada na tolerabilidade e resposta individual até 120mg/m <sup>2</sup> . Em 6 pacientes a dose inicial foi de 80mg/m <sup>2</sup> 1x/dia.	Alto risco: série de casos, população não representativa.

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

**Tabela B – Características dos pacientes**

Autor, ano	N intervenção	Idade	% sexo masculino	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (N)	Tempo de seguimento
<b>Aplenc et al. 2011<sup>4</sup></b>	9 com LMC	10 (2,7-17,6) - somente para a coorte LMC + LLA	Toda a coorte: 20/39 (51)	Número de ciclos: 3 (1-20)	NR	NR	NR
<b>Zwaan et al. 2013<sup>11</sup></b>	17 no estrato LMC crônica	10	67	24,1 meses (2,3-50,6)	6/17 (35)	Transplante de medula óssea	24 meses

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

**Tabela C – Desfechos de eficácia**

Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
<b>Aplenc et al. 2011</b>	NR	RCC: 3/8 (38) RCP: 2/8 (25) RHC e RCP: 1/8 (13) RCMin: 1/8 (13) RCMe: 1/8 (13)	NR	NR
<b>Zwaan et al. 2013<sup>11</sup></b>	Mortalidade: 3/17 (18) Mortalidade relacionada ao tratamento: 0 SG: mediana não alcançada SLP: mediana não alcançada Taxa estimada de SG: 88% Taxa estimada de SLP:	RHC cumulativa: 16/17 (94) RCM: 15/17 (88) RCC: 14/17 (82) RMM: 8/17 (47)	Até RCM: 12 semanas em 8 pacientes e 24 semanas em 14 pacientes	Duração da RHC: mediana não alcançada Duração da RCM: mediana não alcançada

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

**Tabela D – Eventos adversos**

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano de publicação	
	Aplenc et al. 2011 <sup>4</sup>	Zwaan et al. 2013 <sup>11</sup>
Anemia	NR	0
Artralgia	NR	0
Cefaleia	NR	1/17 (5,8)
Diarreia	2/9 (22)	0
Dor nas extremidades	NR	0
Edema periférico	NR	0
Epistaxe	NR	0
Fadiga	NR	0
Febre	NR	0
Hipocalcemia	1/9 (11)	NR
Lombalgia	NR	0
Mal-estar	NR	0
Nasofaringite	NR	0
Náusea	NR	0
Neutropenia	NR	4/17 (23,5)
Proteinúria	1/9 (11)	NR
Prurido	NR	0
Rash	1/9 (11)	0
Sangramento gastrointestinal	1/9 (11)	NR
Trombocitopenia	NR	2/17 (11,7)
Ulceração de boca	NR	0
Urticária	NR	0
Vômito	NR	0

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

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

**1) Estratégia de busca MEDLINE via**

**Pubmed:**

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

Total: 684 referências

Data do acesso: 19/02/2017

**EMBASE:**

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

AND

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

AND

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

AND

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

Total: 34 referências

Data do acesso: 09/02/2017

**2) Seleção das evidências**

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

**3) Descrição dos estudos e seus resultados**

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

**Tabela E – Características dos estudos**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
<b>Belgaumi et al. 2010</b> <sup>40</sup>	Série de casos retrospectiva	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica com LMC.	População pediátrica com LMC	Imatinibe 300 mg/m <sup>2</sup> 1x/dia	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia.
<b>Champagne et al. 2004</b> <sup>41</sup>	Estudo experimental (estudo fase I de escalonamento de dose), multicêntrico (23 centros)	Determinar a dose ótima de imatinibe, toxicidade e farmacocinética em população pediátrica com LMC.	População pediátrica (<22 anos) com leucemias Ph+ (LMC, LLA e LMA)	Imatinibe 260-570 mg/m <sup>2</sup> 1x/dia, curso de 28 dias	NA	Alto: série de casos para avaliar eficácia.
<b>Champagne et al. 2011</b> <sup>42</sup>	Estudo experimental (estudo fase II), prospectivo, multicêntrico (37 centros)	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica recém diagnosticada com LMC.	População pediátrica recém diagnosticada com LMC	Imatinibe 260-570 mg/m <sup>2</sup> 1x/dia, cada curso de 28 dias, por no máximo 13 cursos	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia.
<b>Giona et al. 2015</b> <sup>43</sup>	Série de casos, prospectivo multicêntrico (9 centros)	Avaliar a eficácia do imatinibe em alta dose e desfechos de longo prazo em pacientes pediátricos com LMC.	Pacientes pediátricos (< 18 anos) com LMC não tratados ou resistentes ao IFN	Imatinibe 340 260-570 mg/m <sup>2</sup> 1x/dia ou Imatinibe 340 mg/m <sup>2</sup> por 3 semanas mensalmente (terapia intermitente) em pacientes com IS BCR-ABL1 ≤0,01% e sem RMM.	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia.



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
<b>Hamidieh et al. 2013</b> <sup>44</sup>	Estudo observacional comparativo retrospectivo	Comparar a eficácia comparativa do tratamento com imatinibe e transplante de medula óssea em população pediátrica.	População pediátrica com LMC	Dose inicial de imatinibe 260 mg/m <sup>2</sup> 1x/dia, aumentada para 320 mg/m <sup>2</sup> 1x/dia se os pacientes não apresentassem RHC após três meses ou RCM após 12 meses (metafase <35%) ou se houvesse recidiva dentro de 3 meses após RHM.	Transplante alogênico de medula óssea	Alto risco: estudo não randomizado, sem análise ajustada para as diferenças nas características de base dos grupos.
<b>Lakshmaiah et al. 2012</b> <sup>45</sup>	Série de casos retrospectiva	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica com LMC	Adultos e adolescentes (< 20 anos) com LMC	Imatinibe 260 mg/m <sup>2</sup> , dose até 400 mg/m <sup>2</sup>	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia
<b>Millot et al. 2006</b> <sup>46</sup>	Estudo experimental (estudo fase II), multicêntrico (23 centros)	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica com LMC	População pediátrica com LMC, na fase crônica, avançada e em recorrência no pós-transplante. Apenas os dados referentes à fase crônica foram relatados	Imatinibe 260-340 mg/m <sup>2</sup> 1x/dia. Mediana de dose inicial: 292 mg/m <sup>2</sup> (mínimo: 241; máximo: 333)	NA	Alto risco: série de casos para avaliar eficácia
<b>Millot et al. 2011</b> <sup>13</sup>	Estudo experimental prospectivo, fase IV, multicêntrico (16 centros)	Avaliar a eficácia do imatinibe em população pediátrica recém-diagnosticada com LMC	População pediátrica recém-diagnosticada com LMC	Imatinibe 260 mg/m <sup>2</sup> , dose até 400 mg/m <sup>2</sup>	NA	Alto risco: estudo não comparativo para avaliar eficácia
<b>Muramatsu et al. 2011</b> <sup>14</sup>	Estudo observacional comparativo retrospectivo	Comparar a eficácia do tratamento com imatinibe vs. transplante de medula óssea alogênico em população pediátrica com LMC	População pediátrica com LMC	Imatinibe dose mediana de 329 mg/m <sup>2</sup> /dia (mínimo 263; máximo 364)	NA	Alto risco: estudo não randomizado, sem análise ajustada para as diferenças nas características de base dos grupos

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


**Tabela F – Características dos pacientes**

Autor, ano	Intervenção (N)	Controle (N)	Idade intervenção	Idade controle	Sexo masculino intervenção n/N (%)	Sexo masculino controle n/N (%)	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
<b>Belgaumi et al. 2010</b> <sup>40</sup>	12	NA	NR (2,5-12,5)	NA	7/12 (58)	NA	NR	7/12 (58,3)	Transplante medula óssea (6); eventos adversos (1)	NR
<b>Champagne et al. 2004</b> <sup>41</sup>	31, sendo 14 com LMC	NA	14 anos (3-20) - toda a coorte	NA	23/31 (747) - toda a coorte	NA	NR	NR	NA	NR
<b>Champagne et al. 2011</b> <sup>42</sup>	51	NA	11,8 anos (2,3-19,1)	NA	22/51 (43)	NA	NR	22/51 (43)	Hepatite auto-imune (1); transplante medula óssea (21)	3,8 anos (NR)
<b>Giona et al. 2015</b> <sup>43</sup>	47	NA	11,8 anos (2,8-17,9)	NA	28/47 (59,6)	NA	48 meses (1-126); > 24 meses em 75% dos pacientes	16/47 (34)	Transplante de medula óssea (8); falha de tratamento (7)	52 meses (3-146)
<b>Hamidieh et al. 2013</b> <sup>44</sup>	19	14	12,85 anos (8,5-169)	9,5 (2-16)	6/8 (75)	6/13 (46)	NR	NR	NA	2 anos (1,2-8,4)
<b>Lakshmaiah et al. 2012</b> <sup>45</sup>	43	NA	15 anos (7-20)	NA	24/43 (56)	NA	NR	0	NA	43 meses (16-104)



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção	Idade controle	Sexo masculino intervenção n/N (%)	Sexo masculino controle n/N (%)	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
<b>Millot et al. 2006</b> <sup>46</sup>	22	NA	NR (6-17,5)	NA	11/22 (50)	NA	NR	Toda a coorte: 17/30 (56,6); 11 descontinuados em fase crônica, mas sem especificação das causas	NR	34 meses (25-38)
<b>Millot et al. 2011</b> <sup>13</sup>	44	NA	11,5 anos (10 meses-17 anos)	NA	28/44 (64)	NA	27 meses (2-77)	14/44 (32)	Evento adverso (2); refratariedade citogenética (1); perda de resposta (3); não alcançou RMC (5); outros (3)	31 meses (11-64)
<b>Muramatsu et al. 2011</b> <sup>14</sup>	12	16	9 anos (2-14)	9 anos (3-14)	6/12 (50)	10/16 (62,5)	NR	Grupo imatinibe: 1/12 (8,3)	Transplante de medula após tratamento com imatinibe	NR

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

**Tabela G – Desfechos de eficácia**

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Descontinuação por resposta durável	Duração da resposta
<b>Belgaumi et al. 2010</b> <sup>40</sup>	NA	SLP em 4 anos: 65,6% Mortalidade: 0	RHM em 3 meses: 11/12 (91,6) RCC em 12 meses: 7/9 (78) RMM: 5/6 (83) Recorrência: 1/12 (8)	RMM: 7,5 meses (3-17,3)	NR	NR
<b>Champagne et al. 2004</b> <sup>41</sup>	NA	Probabilidade de manutenção da RHC em 2 anos: 92% (IC 95% 57-99) Mortalidade: 1/14 (7)	RHC: 14/14 (100) Recorrência RHC: 1/14 (7) RCC: 10/12 (83) RCC com curso adicional: 8/12 (62) Recorrência da RCC: 4/12 (33) Progressão da doença após 25 e 45 cursos: 0	RHC: NR (7-30 dias) RCC: 3 meses (2-6)	NR	NR
<b>Champagne et al. 2011</b> <sup>42</sup>	NA	Mortalidade: 5/51 (9,8) SLP em 3 anos: 72% ±6,4 SG em 3 anos: 92% ± 3,9	RHC ao final do curso 1: 9/48 (19) RHC ao final do curso 2: 39/49 (80) RCC ao final do curso 3: 12/51 (23,5) RCP ao final do curso 3: 10/51 (19,6) RCMin ao final do curso 3: 8/51 (16) RCC em 5,6 meses: 33/46 (72) RCM: 40/46 (87) RMM: 6/22 (27) Recorrência: 13/51 (25,5)	NR	NR	NR



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



Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Descontinuação por resposta durável	Duração da resposta
			p=0,524			
<b>Lakshmaiah et al. 2012</b> <sup>45</sup>	NA	SLP: 100% Mortalidade: 0 SG: 100% SLE em 43 meses: 92,8%	RHC: 43/43 (100) RCC em qualquer momento: 25/43 (58,1) RHM em qualquer momento: 18/43 (42) Perda da RHC: 5/43 (11,6) Perda da RHM: 1/18 (5,5)	RHC: 2 meses (NR) RCC: 15 (5-60) RMM: 21 (NR)	NR	NR
<b>Millot et al. 2006</b> <sup>46</sup>	NA	SG em 12 meses: 95% (IC 95% 87-100)	RHC: 8/10 (80), sendo que adicionais 12 pacientes já estavam em RHC na ocasião da introdução do imatinibe RHP: 1/22 (4,5) RCC ou FISH negativo em mediana de 5 meses (1-15): 12/20 (60), sendo que adicionais 2 já estavam em RCC na ocasião da introdução do imatinibe Perda da RCC: 1/22 (4,5)	RHM: 4 semanas (3-6)	6/22 (27,3) Recorrência hematológica 12 meses pós descontinuação: 1/6 (16,6)	RHC: 26 meses (1-37)
<b>Millot et al. 2014</b> <sup>19</sup>	NA	Mortalidade: 1/44 (2) SLP em 36 meses: 98% (IC 95% 85-100) Incidência cumulativa de RMM em 36 meses: 60% (IC95% 46-75) Incidência cumulativa de RHC em 36 meses: 98% (IC95% 90-100) Incidência cumulativa de RCM em 36	RHC: 43/44 (98) RHC em 3 meses: 38/44 (86) Recorrência RHC: 1/44 (3) RCC em 6 meses: 20/44 (46) RCC em 12 meses: 27/44 (61) RCC>12 meses [mediana 18 meses	RCC: 6 meses (6-20)	NR	NR



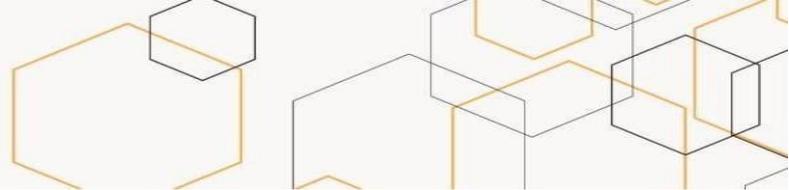
Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Descontinuação por resposta durável	Duração da resposta
		meses: 84% (IC95% 71-93) Incidência cumulativa de RCC em 36 meses: 83% (IC95% 69-92) Incidência cumulativa de redução de 4-log de CMR4 em 36 meses: 35% (IC95% 21-55) Incidência cumulativa de transcripto indetectável em 36 meses: 17% (IC95% 8-35)	(16-20) ]: 6/17 (35) RCC durante todo seguimento: 36/44 (77) RMC: 25/44 (57) Proporção de pacientes em tratamento ao final do seguimento: 31/44 (70)			
<b>Muramatsu et al. 2011<sup>14</sup></b>	Intervenção	SLE: 100% Mortalidade: 0	Progressão da doença: 0 RCC em 12 meses: 54,6% (IC95% 29,3-83,3) RMM em 12 meses: 0% RCC em 36 meses: 90,9% (IC95% 66,7-99,5) RMM em 36 meses: 36,4% (IC95% 15,5-70,3)	NR	NR	NR
	Controle	SLE em 5 anos: 87,5 (IC95% 58,6-96,7) SLE em 15 anos: 64,2% (IC95% 33,6-83,5) Mortalidade: 8/16	Progressão da doença: 6/16(37,5)	NR	NR	NR
	P	NR	Progressão da doença: p=0,006	NA	NA	NA

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

**Tabela H – Eventos adversos**

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano de publicação								
	Belgaumi 2010 <sup>40</sup>	Champagne 2004 <sup>*41</sup>	Champagne 2011 <sup>42</sup>	Giona 2015 <sup>#43</sup>	Hamidieh 2013 <sup>§44</sup>	Lakshmaiah et al. 2012 <sup>45</sup>	Millot et al. 2006 <sup>46</sup>	Millot et al. 2011 <sup>13</sup>	Muramatsu et al. 2011 <sup>14</sup>
Alteração plaquetas	5/12 (41,6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Alteração renal	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia	3/12 (25)	NR	7/50 (14)	1/47 (2,1)	NR	0	0	1/44 (2,5)	1/28 (3,5)
Artralgia	2/12 (16,6)	NR	NR	9/47 (19,1)	1/19 (5,2)	0	NR	1/44 (2,5)	NR
Cefaleia	NR	NR	1/50 (2)	NR	NR	NR	0	0	NR
Deficiência de crescimento	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia	NR	NR	1/50 (2)	1/47 (2,1)	NR	0	0	0	NR
Disfunção endócrina	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Dor abdominal	NR	NR	3/50 (6)	2/47 (4,2)	NR	NR	NR	NR	NR
Dor em extremidades	1/12 (8,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Edema	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	0	NR
Elevação bilirrubina	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Elevação de transaminases	0	NR	NR	NR	NR	NR	1/22 (3)	NR	NR
Fadiga	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	NR
Hepatite viral	NR	NR	NR	1/47 (2,1)	NR	NR	NR	NR	NR
Hipofosfatemia	NR	NR	1/50 (2)	NR	NR	0	NR	NR	NR
Hipoplasia medular	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Infecção	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1/22 (3)	NR	NR
Mialgia	NR	NR	6/50 (12)	NR	1/19 (5,2)	0	NR	2/44 (5)	NR
Náusea	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	0	NR
Neutropenia	3/12 (25)	NR	16/50 (32)	7/47 (14,9)	NR	2/43 (4,6)	5/22 (17)	12/44 (27)	1/28 (3,5)
Osteoalgia	NR	NR	NR	NR	1/19 (5,2)		NR	NR	NR
Pancitopenia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1/28 (3,5)
Pancreatite	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Parestesia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1/44 (2,5)	NR
Rash	NR	NR	NR	1/47 (2,1)	1/19 (5,2)	0	0	NR	NR
Redução da densidade mineral óssea	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR
Retenção hídrica	NR	NR	NR	1/47 (2,1)	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia	NR	NR	8/50 (16)	7/47 (14,9)	NR	3/43 (6,9)	3/22 (10)	2/44 (5)	2/28 (7)
Vômito	NR	NR	1/50 (2)	2/47 (4,2)	NR	0	0	0	NR

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



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

### 1) Estratégia de busca MEDLINE via Pubmed:

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

Total: 114 referências

Data do acesso: 15/01/2017

### EMBASE:

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

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

AND

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

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

Total: 50 referências

Data do acesso: 09/02/2017

### 2) Seleção das evidências

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

### 3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela I** As características dos pacientes encontram-se descritas na **Tabela J**. As **Tabelas K** e **L** apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.

**Tabela I – Características dos estudos**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
<b>Cortes et al. 2010</b> <sup>47</sup>	ECR	Avaliar duas doses de dasatinibe como tratamento de primeira linha da LMC	Pacientes adultos com LMC diagnosticados em até 6 meses, sem tratamento prévio ou máximo hidroxiureia ou 1 mês de imatinibe (31% dos 62 pacientes incluídos)	Dasatinibe 100mg 1x/dia VO	Dasatinibe 50mg 2x/dia VO	Alto risco: não há informações sobre o método de randomização e sigilo da alocação. Análises não realizadas de acordo com o princípio ITT (exceto as relacionadas aos eventos adversos).
<b>Jabbour et al. 2013</b> <sup>48</sup>	ECR fase III. Seguimento de 3 anos do estudo DASISION	Avaliar o valor preditivo das respostas precoces para os resultados dos pacientes tratados no ensaio DASISION com um seguimento mínimo de 3	Adultos com LMC Ph+	Dasatinibe 100mg 1x/dia VO	Imatinibe, 400mg 1x/dia VO	Alto risco: não há informações sobre o método de randomização e sigilo da alocação.
<b>Kantarjian et al. 2010</b> <sup>37</sup>	ECR fase III, multicêntrico (108 centros em 26 países)	Avaliar RCC em pacientes que receberam dasatinibe vs imatinibe como primeira linha de tratamento	Adultos com LMC Ph +	Dasatinibe 100mg 1x/dia VO	Imatinibe, 400mg 1x/dia VO	Alto risco, pois não há informações sobre o método de randomização e sigilo da alocação.

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

\*Estudos conduzidos em população adulta.

**Tabela J – Características dos pacientes**

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

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

\*Estudos conduzidos em população adulta.

**Tabela K – Desfechos de eficácia**

Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta	
Cortes et al. 2010 <sup>47</sup>	Dasa 1x/dia	<b>Dados para ambos os grupos:</b> SLE em 24 meses 55/62 (88)	RCC: 100% RCC em 6 meses: 92% RMM: 79% RCC em 12 meses: 100% RMM em 12 meses: 71% RCC em 18 meses: 94% RMM em 18 meses: 82%	<b>Dados para ambos os grupos:</b> RHC: 45/45 (100) RCC a qualquer momento: 49/50 (98) RMM: 41/50 (82) RMC: 5/50 (10) RMM em 12 meses: 71% RMM em 18 meses: 79% RCC em 3 meses: 41/50 (82) RCC em 6 meses: 46/50 (94)	<b>Dados para ambos os grupos:</b> RCC: 3 meses (3-9) RMC: 6 meses (3-18)	<b>Dados para ambos os grupos:</b> Até RHC: 4 semanas (0,3-24)
	Dasa 2x/dia		RCC: 96% RCC em 6 meses: 96% RMM: 85% RCC em 12 meses: 95% RMM em 12 meses: 71% RCC em 18 meses: 94%			
	-		RMM em 18 meses: 76% RCC: p=1,0 RCC em 6 meses: NR RMM: p=0,72			
	P	NA	RCC em 12 meses: p=1,0 RMM em 12 meses: p=1,0 RCC em 18 meses: p=0,6  RMM em 18 meses: p=1,0	NA	NA	NA
Jabbour et al. 2013 <sup>48</sup>	Dasa	Mortalidade: 17/259 (7%) SG em 3 anos: 93,7% SLP em 3 anos: 91% Sobrevida sem transformação AP/BP em 3 anos: 94,1%	RCC a qualquer momento: 87% RCC confirmada a qualquer momento: 82% RMM cumulativa em 36 meses: 69% Descontinuação do tratamento por progressão de doença: 10%	RCC confirmada: 3,1 meses (IC 95% 3,0-3,1)	NR	
	Ima	Mortalidade: 20/258 (7%) SG em 3 anos: 93,2% SLP em 3 anos: 90,9% Sobrevida sem transformação AP/BP em 3 anos: 93,5%	RCC a qualquer momento: 83% RCC confirmada a qualquer momento: 77% RMM cumulativa em 36 meses: 55% Descontinuação do tratamento por progressão de doença: 12%	RCC confirmada: 5,8 meses (IC 95% 5,6-6,0)	NR	



Autor, ano	Grupo	Mortalidade ou Sobrevida	Resposta n/N (%)	Tempo até resposta	Duração da resposta
	P	NR	HR para RMM cumulativa em 36 meses: 1,62; p<0,001 Demais NR	NR	
Kantarjian et al. 2010 <sup>37</sup>	Dasa	SG em 12 meses: 97%	Progressão da doença: 11/258 (4,3) RCC confirmada em 12 meses: 199/259 (77%); IC95% 71-82 RCC em 12 meses: 216/259 (83%); IC95% 78-88 RMM a qualquer momento: 135/259 (52%); IC95% 46-58 RMM em 12 meses: 119/259 (46%); IC95% 40-52	Atingiram RCC: em 3 meses: 54% em 6 meses: 73% em 9 meses: 78% Atingiram RMM: em 3 meses: 8% em 6 meses: 27% em 9 meses: 39%	NR
	Ima	SG em 12 meses: 99%	Progressão da doença: 14/258 (5,4) RCC confirmada em 12 meses: 172/260 (66% IC 95% 60-72) RCC em 12 meses: 186/260 (72% IC 95% 66/77) RMM a qualquer momento: 88/260 (34% IC 95% 28-40) RMM em 12 meses: 73/260 (28% IC 95% 23-34)	Atingiram RCC: em 3 meses: 31% em 6 meses: 59% em 9 meses: 67% Atingiram RMM: em 3 meses: 0,4% em 6 meses: 8% em 9 meses: 18%	NR
	P	NR	RCC confirmada em 12 meses: p=0,007 RCC em 12 meses: p=0,001 RMM a qualquer momento: p<0,0001 RMM em 12 meses: p<0,0001	NR	NA

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

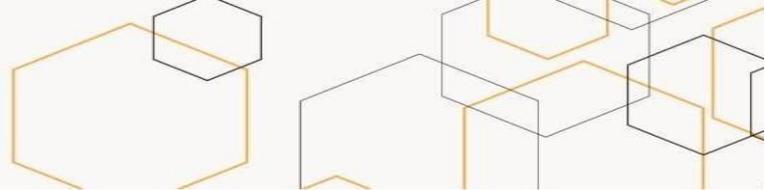
\*Estudos conduzidos em população adulta.

**Tabela L – Eventos adversos**

Eventos adversos (Grau 3- 5)	Autor, ano					
	Cortes et al. 2010 <sup>47</sup>		Jabbour et al. 2013 <sup>48</sup>		Kantarjian et al. 2010 <sup>37</sup>	
	Dasa 1x/dia	Dasa 2x/dia	Dasa	Ima	Dasa	Ima
<b>Anemia</b>	1/31 (2)	3/31 (5)	22/183 (12)	16/179 (9)	26/258 (10)	18/258 (7)
<b>Cefaleia</b>	2/31 (3)	0	0	0	0	0
<b>Derrame Pleural</b>	1/31 (2)	0	5/258 (2)	0	0	0
<b>Diarreia</b>	1/31 (2)	0	<1%	3/258 (1)	1/258 (<1)	3/258 (1)
<b>Dispneia</b>	2/31 (3)	1/31 (2)	NR	NR	NR	NR
<b>Dor músculo-esquelética</b>	2/31 (3)	2/31 (3)	NR	NR	0	1/258 (<1)
<b>Edema superficial</b>	0	0	0	<1%	0	<1%
<b>Fadiga</b>	4/31 (6)	0	<1%	0	1/258 (<1)	0
<b>Hipertensão pulmonar</b>	NR	NR	8/183(4)	0	NR	NR
<b>Hipofosfatemia</b>	0	1/31 (2)	13/183 (7)	50/179 (28)	NR	NR
<b>Infecção</b>	NR	NR	60/183 (33)	44/179 (25)	NR	NR
<b>Mialgia</b>	NR	NR	0	<1%	0	0
<b>Náusea</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Neuropatia</b>	1/31 (2)	2/31 (3)	NR	NR	NR	NR
<b>Neutropenia</b>	2/31 (3)	5/31 (8)	44/183 (24)	38/179 (21)	54/258 (21)	52/258 (20)
<b>Rash</b>	NR	NR	0	5/258 (2)	0	3/258 (1)
<b>Trombocitopenia</b>	2/31 (3)	4/31 (6)	35/183 (19)	20/179 (11)	49/258 (19)	26/258 (10)
<b>Vômito</b>	0	0	0	0	0	0

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

\*Estudos conduzidos em população adulta.



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

##### **1) Estratégia de busca**

###### **MEDLINE via Pubmed:**

((("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Leukemia, Chronic Myeloid OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemia)) AND ("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR Imatinib OR Mesylate, Imatinib OR Imatinib Methanesulfonate OR STI-571 OR Gleevec OR Glivec))

Filters: Adolescent: 13-18 years; Child: birth-18 years; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years

Total: 684 referências

Data do acesso: 19/02/2017

###### **EMBASE:**

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

AND

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

AND

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

AND

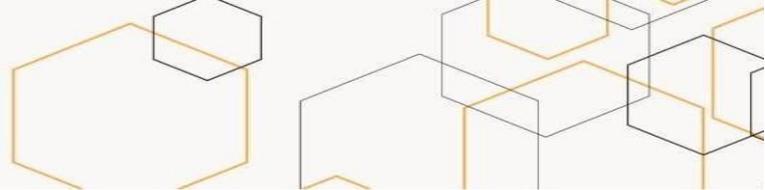
([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Total: 34 referências

Data do acesso: 09/02/2017

##### **2) Seleção das evidências**

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 718 referências (684 no MEDLINE e 34 no Embase). Destas, 18 foram excluídas por estarem duplicadas. Setecentas referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 13 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dois estudos potencialmente elegíveis foram excluídos por serem relato de caso e série de casos com apenas 6 participantes, que pouco contribuiriam com informações para responder à questão proposta. Um estudo foi excluído por considerar o tratamento



com imatinibe, dasatinibe e nilotinibe e não apresentar os resultados de estratificados por molécula. Nove estudos (10 publicações) avaliaram o efeito do imatinibe no tratamento de crianças e adolescentes com LMC e apresentaram critérios e esquema de monitoramento de resposta terapêutica ao imatinibe.

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

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


**Tabela M – Definições de respostas, recorrências e esquema de monitoramento**

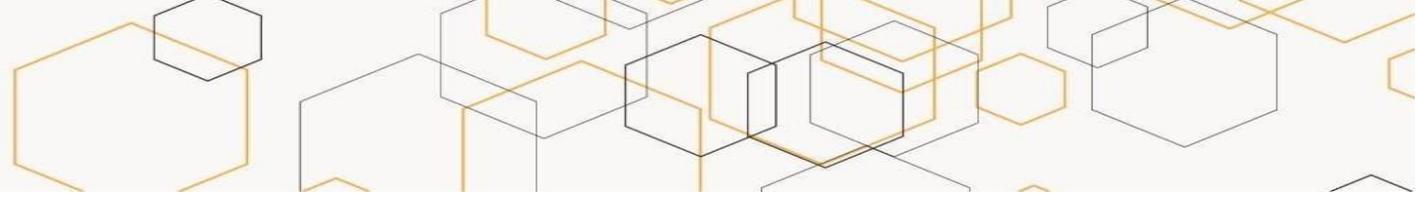
Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
<b>Belgaumi e Al-Shehri, 2010<sup>40</sup></b>	População pediátrica com LMC	NR		RMC: BCR-ABL não detectável ao nível $<1/10^5$ - $10^6$ RMM: Células BCR-ABL positivas $<1/10^4$	Nova positividade citogenética após ter atingido RMM	Monitoramento quantitativo do transcrito BCR-ABL após transplante de célula tronco é crítico para definição do clone leucêmico e para detecção precoce de falha (estudo não descreve periodicidade).
<b>Champagne et al. 2004<sup>41</sup></b>	População pediátrica (<22 anos) com leucemias Ph+ (LMC, LLA e LMA)	RHC: Contagem de leucócitos $<10.000 \times 10^6/\text{mL}$ e plaquetas $<450 \times 10^9/\text{mL}$	Proporção do número de metafases Ph+ na medula óssea dividida pelo número inicial de metafases Ph+. RCC: 0% de células Ph+ a $\leq 35\%$ . RCMenor: $>35\%$ a $\leq 65\%$ de células Ph+. RCMin: $>65\%$ a $\leq 95\%$ de células Ph+. Ausência de resposta: $>95\%$ de células Ph+	NR	Aumento de contagem de leucócitos e plaquetas por quatro semanas consecutivas	Critério de resposta foi avaliado por meio da contagem de leucócitos, contagem de blastos na medula óssea e estudos citogenéticos de medula óssea ao final de cada ciclo e imatinibe nos 3 primeiros ciclos, e após a cada 4 meses ou quando indicado clinicamente.



Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
<b>Champagne et al. 2011</b> <sup>42</sup>	População pediátrica recém diagnosticada com LMC	Redução da contagem de leucócitos >50% em relação ao valor de base e mantida por 2 semanas. RHC: redução da contagem de leucócitos para <10.000/ $\mu$ l e plaquetas para <450.000/ $\mu$ l mantida por 4 semanas sem características de progressão da doença	Proporção do número de metafases Ph+ na medula óssea dividida pelo número inicial de metafases Ph+. RCC: 0% de células Ph+. RCP: mais de 0% de células Ph+ a $\leq$ 35%. RCMenor: >35% a $\leq$ 65% de células Ph+. RCMin: >65% a $\leq$ 95% de células Ph+. Ausência de resposta: >95% de células Ph+	Razão BCR-ABL1 dividida por ABL1. RMM: BCR-ABL1/ABL1 $\leq$ 0,05% a 0,1%	Progressão da doença definida como aumento $\geq$ 30% de Ph+ nas células medulares (avaliada por citogenética padrão) ou progressão da LMC para fase acelerada ou crise blástica, definida como dobro do tempo de leucócitos <5 dias; cloroma; fibrose medular; >10% de blastos na medula óssea ou blastos + promielócitos >20%; basófilos em sangue periférico e eosinófilos >20%; aumento da esplenomegalia; aumento na contagem de leucócitos ou transformação blástica	Contagem de células sanguíneas e plaquetas no início, semanalmente nos ciclos 1 e 2, e após a cada 2 semanas até o final do tratamento. Resposta hematológica foi avaliada nos ciclos 1 e 2. Resposta citogenética da medula avaliada no final dos ciclos 3, 6 e 9 e durante o segundo ano de tratamento. Se RCC fosse obtida foi realizada análise do BCR-ABL1 por RT-PCR para avaliar resposta molecular.
<b>Giona et al. 2015</b> <sup>43</sup>	Pacientes pediátricos (< 18 anos) com LMC não tratados ou resistentes ao	Resposta hematológica e citogenética definidas de acordo com a European	RCP: células Ph+ entre 1% e $\leq$ 35%	RMM: BCR-ABL1 IS $\leq$ 0,1%	Progressão da doença foi definida como perda da RCC ou RMM confirmada em 2 amostras levando à troca de tratamento e evolução para fase	Avaliação da morfologia da medula óssea e citogenética no início do tratamento e a cada 3 meses. Hibridização fluorescente in situ quando RCC for obtida. qPCR mensalmente no sangue periférico e



Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
	IFN	Leukaemia Net <sup>5</sup>			acelerada ou crise blástica. Recorrência citogenética: Reaparecimento de células Ph+ em paciente com Ph-, confirmado em 2 amostras obtidas com <u>≥1 mês de intervalo</u>	a cada 3 meses na medula óssea. Avaliação de mutação gênica no domínio BCR-ABL1 por sequenciamento direto nos pacientes que não responderam ao tratamento com imatinibe.
<b>Hamidieh et al. 2013<sup>44</sup></b>	População pediátrica com LMC	RHC: contagem de leucócitos <10.000/mm <sup>3</sup> , plaquetas <450.000/mm <sup>3</sup> , mielócitos e metamielócitos no sangue periférico <5%, ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico, e basófilos <20% sem envolvimento extramedular	RCM: combinação de RCC e RCP. RCC: ausência de células Ph+ em metafase. RCP: células Ph+ em metafase entre 1% e ≤35%. RCMenor: células Ph+ em metafase entre 36-65%. RCMIn: células Ph+ em metafase entre 66-95%. Ausência de resposta: >95% de células Ph+.	RMC: níveis de BCR-ABL transcrito não detectáveis ou negativo. RMM: razão BCR-ABL /ABL <0,05%	Recorrência hematológica: leucocitose em sangue periférico com predominância de mielócitos e neutrófilos, medula óssea "hypercellular" e análise citogenética com Ph+. Recorrência citogenética: ≥ Ph+ detectado, sem evidência de recorrência hematológica	Em pacientes que receberão transplante de células tronco, realizar análise citogenética e histopatológica por aspiração da medula óssea e biópsia para confirmar ausência de fase blástica nas duas semanas que precedem o transplante. Sem outros detalhes sobre a periodicidade para avaliar resposta.



Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
<b>Lakshmaiah et al. 2012<sup>45</sup></b>	Adultos e adolescentes (< 20 anos) com LMC	RHC: contagem de leucócitos <10x10 <sup>9</sup> /L, plaquetas <450 x10 <sup>9</sup> /L, ausência de células imaturas (blastos, promielócitos ou mielócitos) no sangue periférico, e ausência de sinais e sintomas relacionados à doença (incluindo esplenomegalia).	RCC: ausência de Ph+ após análise de ≥20 metafases.	RMM: razão BCR-ABL /ABL ≤0,10%	Progressão da doença: progressão para fase acelerada ou blástica. Progressão para fase acelerada: presença de blastos ≥15% no sangue ou medula óssea, blastos + promielócitos no sangue ou medula óssea ≥30%, basófilos periférico ≥20%, ou trombocitopenia (plaquetas <100.000/mm <sup>3</sup> ) não relacionada ao tratamento. Progressão para fase blástica: presença de blastos ≥30% no sangue ou medula óssea ou envolvimento extramedular.	Contagem de células sanguíneas e bioquímica no início do tratamento. Após, contagem de células sanguíneas mensalmente. Análise citogenética convencional de banda no início do tratamento, 6 e 12 meses, após anualmente ou em caso de falha ou progressão. q-PCR no sangue periférico no início do tratamento e a cada 6 meses após.

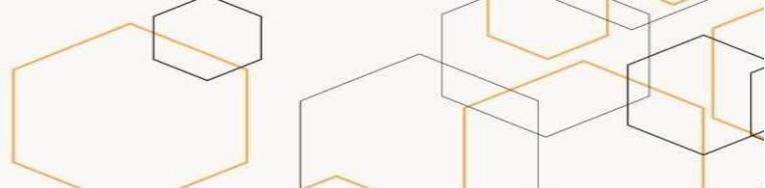


Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
Milot et al. 2006 <sup>46</sup>	População pediátrica com LMC, na fase crônica, avançada e em recorrência no pós-transplante	RHC: desaparecimento de todos os sinais e sintomas da doença, contagem de leucócitos $<10 \times 10^9/L$ e normalização da contagem de plaquetas por tempo $>4$ semanas. RHP: mesmo critério para RHC, mas esplenomegalia com redução $\geq 50\%$ , porém ainda palpável, trombocitose e/ou presença de poucas células imaturas (mielócitos + metamielócitos $\leq 5\%$ ).	RCC: Células Ph+ 0%. RCP: Células Ph+ 1-35%. RCMenor: Células Ph+ 36-95%. Ausência de resposta: Células Ph+ $>95\%$	NR	Crise blástica: blastos + promielócitos $\geq 30\%$ no sangue e/ou blastos + promielócitos $\geq 50\%$ na medula óssea. Fase acelerada: presença de pelo menos um dos seguintes: blastos $>10\%$ e $<30\%$ no sangue periférico ou medula óssea, blastos ou promielócitos $>20\%$ no sangue periférico ou medula óssea, basófilos periférico $>20\%$ , trombocitopenia $<100 \times 10^9/L$ , progressão da esplenomegalia ou evolução de cariótipo (anormalidades cromossômicas + cromossomo Ph único).	Exame físico 3x/semana no primeiro mês, 1x/semana nos meses 2 a 4, 2x/mês nos meses 5 e 6, e mensalmente após. Contagem de células sanguíneas completa 3x/semana no primeiro mês, 1x/semana nos meses 2 e 3 e a cada 15 dias até mês 6. Bioquímica 1x/semana nos primeiros 4 meses e após simultaneamente com a contagem de células. Análise de medula óssea (morfologia, citogenética, ou hibridização in situ fluorescente) mensalmente nos primeiros 3 meses e no final do mês 6. Contagem de células, bioquímica e análise de medula óssea a cada 3 meses após mês 6. PCR para avaliação do transcrito BCR-ABL no início do tratamento e para avaliar resposta molecular nos pacientes que atingiram RCC.



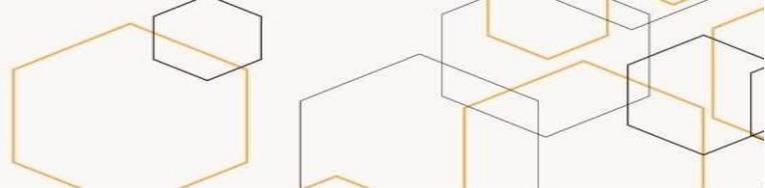
Autor, ano	População	Definição de resposta hematológica	Definição de resposta citogenética	Definição de resposta molecular	Definição de Recorrência	Esquema de monitoramento de resposta
<b>Millot et al. 2011</b> <sup>13</sup>	População pediátrica recém diagnosticada com LMC	RHC: contagem de leucócitos <math><10 \times 10^9/L</math>, plaquetas <math><450 \times 10^9/L</math>, ausência de células imaturas no sangue, desaparecimento dos sinais e sintomas da doença por tempo >4 semanas	RCC: Células Ph+ 0%. RCP: Células Ph+ 1-35%. RCMenor: Células Ph+ 36-95%. Ausência de resposta: Células Ph+ >95%	RMM: Razão BCR-ABL /ABL $\leq 0,1\%$ . BCR-ABL não detectável: BCR-ABL /ABL $\leq 0,001\%$ .	Falha do tratamento: perda da RCC ou RHC, falha em obter RHC após 3 meses de tratamento, persistência de 100% das metáfases Ph+ após 6 meses de tratamento, metáfases Ph+ $\geq 35\%$ após 12 meses de tratamento, ou metáfases Ph+ $\geq 5\%$ após 18 meses de tratamento.	Morfologia de medula óssea e citogenética avaliadas ao diagnóstico, 6 e 12 meses após início do tratamento com imatinibe e anualmente após RCC. RT-PCR para avaliação do BCR-ABL transcrito no sangue a cada 3 meses.
<b>Muramatsu et al. 2011</b> <sup>14</sup>	População pediátrica com LMC	Critérios da European Leukemia Net	Critérios da European Leukemia	Critérios da European Leukemia Net	Critérios da European Leukemia Net	NR

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



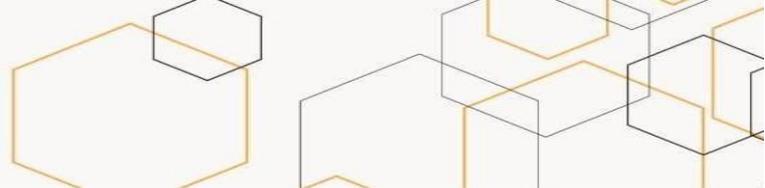
## Referências

1. Pallera A, Altman JK, Berman E, Abboud CN, Bhatnagar B, Curtin P, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2016;
2. 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.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta N° 04/SAES-SCTIE, de 01 de março de 2021. *Diário Oficial da União, Seção 1, No. 44, de 08 de março de 2021*. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>.
4. Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, Balis FM, Shusterman S, Ingle AM, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: A report from the children's oncology group phase I consortium. *J Clin Oncol*. 2011;
5. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016.
6. 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.
7. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2010.
8. Richardson MW, Grewal SS. Use of imatinib mesylate in a 15-month old with Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia [1]. *Pediatric Blood and Cancer*. 2008.
9. Arancibia AM, Bendit I, Epelman S. Complete response to imatinib mesylate treatment in a 12-month-old patient with chronic myeloid leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*. 2008.
10. Gore L, Kearns PR, de Martino Lee ML, De Souza CA, Bertrand Y, Hijjiya N, et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;
11. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, Van Der Velden VHJ, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: Results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children With Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2013;
12. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol*. 2014;
13. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: Results of the french national phase IV trial. *J Clin Oncol*. 2011;
14. Muramatsu H, Takahashi Y, Sakaguchi H, Shimada A, Nishio N, Hama A, et al. Excellent outcomes of children with CML treated with imatinib mesylate compared to that in pre-imatinib era. *Int J Hematol*. 2011;
15. Ulmer A, Tabea Tauer J, Glauche I, Jung R, Suttorp M. TK inhibitor treatment disrupts growth hormone axis: Clinical observations in children with CML and experimental data from a Juvenile Animal Model. *Klin Padiatr*. 2013;
16. Zwaan M, Stork LC, Bertrand Y, Gore L, Hijjiya N, De Souza C, et al. A phase II study of dasatinib therapy in children and adolescents with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) or Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias resistant or intolerant to imatinib. *J Clin Oncol*. 2012;
17. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012.
18. Shah NP. NCCN Guidelines Updates: Discontinuing TKI Therapy in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019.
19. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, Petit A, Bertrand Y, Mazingue F, et al. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood*. 2014;
20. WHO. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO Classification of Tumours. WHO; 2017 4th Edition. [Available from:



<http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumou>.

21. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;
22. Peccatori FA, Azim JA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;
23. Novartis Biociências S.A. Bula de medicamento: Glivec® (mesilato de imatinibe ) Comprimido 100 mg e 400 mg. 2019.
24. 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;
25. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013.
26. Allan NC, Shepherd PCA, Richards SM. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon- $\alpha$ 1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet*. 1995;
27. Allan L, Hays H, Jensen N-H, Le Polain De Waroux B, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *Br Med J*. 2001;322(7295):1154–8.
28. Giles FJ, Shan J, Chen S, Advani SH, Supandiman I, Aziz Z, et al. A prospective randomized study of alpha-2b interferon plus hydroxyurea or cytarabine for patients with early chronic phase chronic myelogenous leukemia: The international oncology study group CML1 study. *Leuk Lymphoma*. 2000;
29. Talpaz M, Hehlmann R, Quintás-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon- $\alpha$  in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(4):803–12.
30. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, et al. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2018;
31. Ministérios da Saúde (Brasil). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. 2014; Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
32. Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, Abdulkadyrov K, Nair K, Raghunadharao D, et al. Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon- $\alpha$ -2a (40 kD) (Pegasys®) versus interferon  $\alpha$ -2a (Roferon®-A) in patients with treatment-naïve, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007;
33. M. M, F. M, M. D, A. H, A. R, R.T. S, et al. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: A phase III study. *Leukemia*. 2004.
34. Atallah E, Schiffer CA. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: When and for whom? *Haematologica*. 2020.
35. Richter J, Lübking A, Söderlund S, Lotfi K, Markevärn B, Sjölander A, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR-final report from AFTER-SKI. *Leukemia* [Internet]. 2021;10–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33589755>
36. Carofiglio F, Lopalco A, Lopedota A, Cutrignelli A, Nicolotti O, Denora N, et al. Bcr-abl tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pediatric cml. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
37. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;
38. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*. Netherlands; 2020. p. 105932.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portarias SAS 431/2001, 347/2008 e 649/2008 – Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Brasília Ministério da Saúde. 2011;



40. Belgaumi AF, Al-Shehri A, Ayas M, Al-Mahr M, Al-Seraihy A, Al-Ahmari A, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;
41. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: Results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood*. 2004;
42. Champagne MA, Fu CH, Chang M, Chen H, Gerbing RB, Alonzo TA, et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;
43. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, Menna G, Moleti ML, Santoro N, et al. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. *Br J Haematol*. 2015;
44. Hamidieh AA, Ansari S, Darbandi B, Soroush A, Arjmandi Rafsanjani K, Alimoghaddam K, et al. The treatment of children suffering from chronic myelogenous leukemia: A comparison of the result of treatment with imatinib mesylate and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013;
45. Lakshmaiah KC, Bhise R, Purohit S, Abraham LJ, Lokanatha D, Suresh TM, et al. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Results of treatment with imatinib mesylate. *Leuk Lymphoma*. 2012;
46. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, De Bont ES, Békassy AN, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia*. 2006;
47. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;
48. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014;

