

## CONSULTA PÚBLICA N 3, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2013

Legislações - GM

Qui, 14 de Fevereiro de 2013

### CONSULTA PÚBLICA N 3, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2013

O Secretário de [Atenção](#) à Saúde torna pública, nos termos do Art. 34, inciso II, c/c art. 59 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002, minuta de Portaria que aprova, na forma do Anexo, o texto das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe.

O texto em apreço encontra-se disponível, também, no seguinte endereço eletrônico: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas).

A relevância da matéria recomenda a sua ampla divulgação, a fim de que todos possam contribuir para o seu aperfeiçoamento.

Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta) dias, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam enviadas contribuições, devidamente fundamentadas, relativas às citadas Diretrizes, para sua posterior aprovação, publicação e entrada em vigor em todo o território [nacional](#).

As contribuições deverão estar fundamentadas em estudos clínicos de Fase III realizados no [Brasil](#) ou no Exterior e metaanálises de ensaios clínicos, e ser enviadas, exclusivamente, para o seguinte endereço eletrônico [ddt-onco-consulta@saude.gov.br](mailto:ddt-onco-consulta@saude.gov.br), especificando-se o número da Consulta Pública e o nome das Diretrizes no título da mensagem. Os arquivos dos textos das fontes bibliográficas devem também ser enviados como anexos.

O Departamento de Atenção Especializada, da [Secretaria de Atenção à Saúde](#), do Ministério da Saúde (DAE/SAS/MS), coordenará a avaliação das proposições recebidas e a elaboração da versão final consolidada das "Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe" para fins de posterior aprovação, publicação e entrada em vigor em todo o território nacional.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

Portaria nº

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a leucemia linfóide aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS n xx, de xx de xxxxxxxx de 2013; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE/MS e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral da leucemia linfóide aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 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 linfóide aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto.

§ 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 a doença em todas as

etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

## DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

Tratamento da Leucemia Linfoblástica Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe

### 1- METODOLOGIA E BUSCA DA LITERATURA

As bases de dados utilizadas para a elaboração destas Diretrizes foram Medline (via Pubmed), Embase, CRD (Center for Reviews and Dissemination) e Cochrane, consultadas em 15/01/2013.

A busca na base Medline com os termos ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND "imatinib" [Supplementary Concept] resultou em 267 estudos. Destes, 6 foram selecionados, por tratarem sobre o tratamento de LLA , especificação de Ph+, com imatinibe.

No Embase, foram encontrados 391 artigos com os termos 'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND 'imatinib'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim; dos quais 5 já haviam sido selecionados no Medline.

Na base Cochrane, a busca com o termo Acute lymphoblastic leukemia identificou 42 revisões sistemáticas completas, sendo apenas uma de interesse. Contudo, a revisão trata sobre transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico em LLA (sem especificação de Philadelphia positivo), sendo excluída para a elaboração destas Diretrizes.

Já no CRD foram levantados 9 artigos com o termo Philadelphia chromosome-positive, porém a maioria relacionada com a leucemia linfoblástica de crianças e, quando relacionado com adulto, relativamente a transplante alogênico e sem referência ao cromossoma Philadelphia.

Os critérios de seleção utilizados foram estudos que abordassem o diagnóstico e a estratégia terapêutica de LLA, especificamente na condição de cromossoma Ph+, com imatinibe. Optou-se por não restringir as buscas por tipo de estudo, como meta-análises

e revisões sistemáticas, já que ensaios clínicos randomizados para a LLA Ph+ ainda são preliminares. Dessa forma, foram utilizados estudos prospectivos, revisões da literatura, livros-texto de medicina e diretriz diagnóstico-terapêutica nacional. Assim, foi feita uma busca manual em que foram encontrados 4 capítulos de livro tidos como relevantes pelos autores e uma diretriz nacional de tratamento.

## 2- INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica ou Linfóide Aguda (LLA) com a translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), acomete um subgrupo distinto de 20% a 30% dos adultos e de 2% a 3% das crianças com diagnóstico de LLA (1). O cromossoma Ph é a anormalidade mais significativa no adulto com LLA, cuja incidência aumenta com a idade, chegando a atingir 50% entre os adultos com LLA de linhagem B (2).

Esta anormalidade ocorre pela troca recíproca de genes entre os cromossomas 9 e 22, que resulta na síntese de uma tirosinoquinase anômala, denominada BCR-ABL. Historicamente, pacientes com LLA Ph+ são de mau prognóstico, com uma taxa de sobrevida livre de doença (SLD) entre 10%-20%. O transplante células-tronco hematopoéticas (TCTH) com doador compatível foi amplamente utilizado como tratamento de consolidação, melhorando essa taxa de SLD para 30%-65% entre os que recebiam o TCTH em primeira remissão completa (RC). Em casos de primeira RC, o TCTH foi curativo em uma pequena proporção de pacientes, com apenas 5%-17% de SLD. A utilização de inibidor da tirosinoquinase (ITQ) tem revolucionado a terapia das leucemias Ph+. O Mesilato de Imatinibe foi o primeiro ITQ que mostrou uma significativa atividade nessas doenças, embora a duração da resposta tenha sido curta, quando utilizado isoladamente. Efeitos sinérgicos, entretanto, têm sido observados nos resultados dos diversos protocolos clínicos, sugerindo que a inclusão do Imatinibe na quimioterapia da LLA Ph+ resulte na melhora significativa da taxa de remissão, permitindo com isso que mais pacientes possam ser submetidos ao TCTH em primeira RC (3-8).

Pela Classificação da Organização Mundial da Saúde (9), a LLA Ph+ é a Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1. Faz parte da classe das Neoplasias do Precursor Linfóide, subclasse Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com anormalidades genéticas recorrentes.

## 3- CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E

## PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda

### 4- AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A avaliação diagnóstica dos doentes compreende:

- citomorfologia (se necessário com citoquímica) por microscopia ótica do sangue periférico (SP) ou medula óssea (MO);
- biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular "seco";
- citomorfologia do líquido;
- imunofenotipagem das células blásticas do SP, MO ou líquido; e
- identificação do cromossoma Philadelphia no SP ou na MO por exame de citogenética convencional ou FISH, ou do oncogene BCR-ABL por exame de Biologia Molecular.

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

Recomenda-se a realização do exame de histocompatibilidade HLA-DR, ao diagnóstico, para pesquisa de doador aparentado quando o doente tiver idade menor ou igual a 65 anos, ou, quando o doente tiver idade menor ou igual a 60 anos, para pesquisa de doador não-aparentado no REDOME e cadastramento no REREME, conforme Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante.

A suspeita da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

### 5- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade de 19 ou mais anos - pacientes com menos de 19 anos serão incluídos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de

Imatinibe (10); e

- diagnóstico de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença da t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL; ou
- diagnóstico de recidiva de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença do cromossoma Ph ou rearranjo BCR-ABL;

#### 6- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Ausência de comprovação do cromossoma Ph+ ou rearranjo BCR-ABL por exame genético ou molecular; ou
- paciente com teste de gravidez positivo e decidida a prosseguir com a gestação, a despeito de saber que tem uma doença grave e letal, se não tratada.

#### 7- CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes com diagnóstico de LLA devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial, com apoio diagnóstico próprio ou referenciado.

#### 8- TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE (1-8,11-21)

##### 8.1- Fármaco

O Imatinibe é um inibidor da atividade da proteína tirosinoquinase do gene de fusão BCR-ABL, o produto do cromossoma Philadelphia.

O Mesilato de Imatinibe é bem absorvido após a administração por via interna ("oral"), e níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração.

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

##### 8.2- Esquema de Administração - Tempo de Tratamento

O tratamento da LLA Ph+ pode variar com a conduta ou protocolo terapêuticos adotados no hospital, sendo que o imatinibe deve ser introduzido desde o início da terapia de indução e manter-se durante todas as fases previstas na quimioterapia.

A ótima dose do imatinibe ainda não é conhecida, pois diferentes estudos, sem grupos comparativos, utilizam doses variáveis entre 400mg e 800mg diários. Entretanto, com taxa de RC sempre acima de 90%, não se justifica omitir o imatinibe do tratamento da LLA Ph+.

Na indução de remissão, o imatinibe tem sido agregado ao esquema de quimioterapia agressiva, apenas aos esteroides ou a esquema de quimioterapia menos intensiva.

No tratamento pós-indução, o TCTH alogênico continua a ser o melhor tratamento, mas os pacientes devem continuar a receber o imatinibe enquanto se verificar o controle da LLA Ph+.

Considerar com isso, a importância da adesão à quimioterapia e do comprometimento das doentes em idade reprodutiva em usar durante toda a terapia antineoplásica método anticoncepcional com eficácia confirmada.

Precisa ser determinado em estudos prospectivos se o imatinibe tem indicação nos casos BCR-ABL negativos pós-TCTH, razão pela qual não se recomenda seu uso neste protocolo.

### 8.3- Toxicidade no tratamento combinado com imatinibe -Critérios de Interrupção

Um estudo com 20 pacientes que receberam 20 cursos de indução de remissão, 20 cursos de consolidação com o esquema A e 22 cursos de consolidação com o esquema B foram avaliados quanto à toxicidade do tratamento combinado com imatinibe (17). A indução de remissão foi com daunorrubicina EV (50mg/m<sup>2</sup> no dia 1-3), vincristina EV (2mg nos dias 1,8, 15 e 22), prednisolona oral (60mg/m<sup>2</sup> no dia 1-28) e L-asparaginase 4.000U/m<sup>2</sup> intra-muscular (IM) no dia 17-28. Dois pacientes que persistiram com blastos leucêmicos residuais no dia 14 da indução, receberam uma dose adicional de daunorrubicina 50mg/m<sup>2</sup>. A Consolidação com o esquema A (ciclos 1, 3, 5 e 7) consistiu de daunorrubicina EV (50mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 2), vincristina 2mg EV nos dias 1 e 8, prednisolona oral (60mg/m<sup>2</sup> no dia 1-14) e L-asparaginase IM (12.000U/m<sup>2</sup> nos dias 2, 4, 7, 9, 11 e 14). Consolidação com o esquema B (ciclos 2, 4, 6 e 8) consistiu de citarabina EV (300mg/m<sup>2</sup>) e etoposido EV (75mg/m<sup>2</sup>) nos dias 1, 4, 8 e 11. Todos os pacientes receberam profilaxia do sistema nervoso central (SNC) com seis doses de metotrexato intratecal (12mg/m<sup>2</sup>) durante a indução e durante o primeiro ciclo de consolidação. O mesilato de imatinibe oral foi iniciado assim que se obteve o resultado positivo do BCR-ABL pelo RT-PCR. A dose inicial foi de 600mg ao dia por 14 dias durante a indução de remissão e 400mg por 14 dias a partir do dia 1 da consolidação.

Após a inclusão de 12 pacientes, o protocolo foi modificado e o imatinibe foi feito durante toda a indução de remissão e durante toda a fase de consolidação. Ao completar a consolidação os pacientes foram programados para o tratamento de manutenção com imatinibe oral durante 2 anos. Todos os pacientes tiveram neutropenia de grau 4 na fase de indução, sendo que 10 deles necessitaram de antibioticoterapia. Apesar da coadministração do imatinibe, o tempo da recuperação medular não foi alterado, independentemente do tempo de administração deste medicamento. Foi observada hiperbilirrubinemia de grau 3 ou mais em 4 pacientes, durante a indução de remissão, mas que foi reversível com a interrupção do imatinibe e da L-asparaginase. Outras toxicidades de grau 3 ou 4 (náusea, epigastria, mialgia, alterações das enzimas hepáticas e ganho de peso) foram observadas em poucos pacientes

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

Todos os critérios de interrupção e reintrodução do tratamento devem estar descritos para cada conduta ou protocolo institucionais.

#### 8.4- Benefícios Esperados

- Aumento da taxa de Remissão Clínica Completa (RCC). - Aumento da taxa de Remissão Medular Citológica.
- Aumento da taxa de Remissão Citogenética.
- Aumento da taxa de Remissão Molecular.
- Diminuição da taxa da Doença Residual Mínima (DRM) em todas as fases da terapia.
- Aumento da Sobrevida Livre de Eventos (SLE) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência do primeiro evento (são eventos: recidiva, óbito por qualquer natureza e abandono do tratamento) ou o último contato do doente.
- Aumento da Sobrevida Livre de Doença (SLD) - tempo decorrido do início do

tratamento até a ocorrência de blastos leucêmicos detectados por citologia no sangue periférico, medula óssea ou em sítio extra-medular, ou o último contato do doente.

- Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o início do tratamento até óbito por qualquer causa ou o último contato do doente, independente da condição clínica na última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não.

## 9- MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os seguintes exames antes do início do tratamento com imatinibe:

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

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

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

## 10- REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com 19 ou mais anos e diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

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

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro [Nacional](#) dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - Exceto pelo Mesilato de Imatinibe, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo

procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

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

NOTA 3 - Em caso de Leucemia Linfoblástica Aguda, o uso do Mesilato de Imatinibe é associado aos outros antineoplásicos do esquema terapêutico e, assim, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda:

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

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

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

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

#### 10- TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos [relacionados](#) ao uso do medicamento Mesilato de Imatinibe preconizado nestas Diretrizes.

#### 11- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adele K. Fielding - How I treat Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia - Blood, 2010;116(18):3409-3417.
2. J.M. Rowe and C. Ganzel - Management of acute lymphoblastic leukemia in adults - Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology Association 2011;5(1) pg. 9 - 19.
3. Adele K. Fielding - Current Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute

Lymphoblastic Leukemia - in HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 231-237, December 2011.

4. Kebriael P, Champlin R, de Lima M and Estey E - Management of Acute Leukemias, In: de Vita Jr. VT et al. Cancer:

th

Principles Practice of Oncology, 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011, Chap. 131, p. 1928 - 1954.

5. Mourad YRA, Fernandez HF and Kharfan-Dabaja MA -Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors - Biology of Blood and Marrow Transplantation 14:949-958 (2008).

6. Ryuzo Ohno - Changing Paradigm of the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia -Curr Hematol Malig Rep (2010) 5:213-221.

7. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA et al. - Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Treatment Options - Curr Oncol Rep (2012) 14:387-394.

8. Wendy Stock - Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Leukemia & Lymphoma, February 2010; 51(2): 188-198.

9. M.J. Borowitz and J.K.C. Chan - B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities - In: S.H. Swerdlow et al. WHO Classification of tumours of Haematopoietic

th

and Lymphoid Tissues, 4 ed. Lyon, 2008, p.171-175.

10. [Brasil](#). Ministério da Saúde. [Secretaria de Atenção à Saúde](#). Portaria SAS n 115, de 10 de fevereiro de 2012. Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe - Brasília. Diário Oficial da União, de 17 de fevereiro de 2012, N 35, Seção 1.

11. Xavier Thomas & Hervé Dombret - Treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia -Leukemia & Lymphoma, July 2008; 49 (7): 1246-

1254.

12. Ryuzo Ohno - Treatment of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia -Current Oncology Reports 2008, 10:379-387.

13. Gruber F, Mustjoki S and Porkka K - Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukaemia - British Journal of haematology (2009), 145, 581-597.

14. Jorge H. Milone & Alicia Enrico - Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Leukemia & Lymphoma, December 2009; 50(S2):9-15.

15. Mathisen MS, O'Brien S, Thomas D et al. - Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - Curr Hematol Malig Rep (2011) 6:187-194.

16. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES et al. - Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Current Treatment and Future Perspectives - Cancer 2011; 117:1583-94.

17. Lee KH, Lee JH, Choi SJ et al. - Clinical effects of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Leukemia (2005), 1509 - 1516.

18. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al. - High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Group - J Clin Oncol (2006), 24:460-466.

19. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N et al. - Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as frontline therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) - Blood (2006), 108 (5):1469-77.

20. Ribera JM, Oriol A, González M et al. - Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial -Haematologica 2010; 95(1):87-95.

21. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. - Chemotherapy-Phased Imatinib Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Northern Italy Leukemia Group Protocol

09/00 - J Clin Oncol (2010), 28:3644-3652.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### Mesilato de Imatinibe

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

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento integra a poliquimioterapia e pode contribuir para me trazer as seguintes melhoras:

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

Fui também claramente informado(a) sobre as indicações, possibilidades e resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas ("transplante de medula óssea), sobre o REREME (registro nacional de receptores) e sobre o REDOME (registro nacional de doadores), conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante.

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

- risco de uso no imatinibe na gravidez; portanto, caso a doente engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitérmicos, remédios contra fungos e outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;
- efeitos adversos mais comumente relatados: diminuição da produção dos glóbulos brancos do sangue, glóbulos vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e ossos, dores

articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;

- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao remédio; e

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, 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 continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

Local: Data:

Nome do paciente:

Cartão Nacional de Saúde:

Nome do responsável legal:

Documento de identificação do responsável legal:

\_\_\_\_\_

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico responsável: CRM: UF:

\_\_\_\_\_

Assinatura e carimbo do médico

Data: \_\_\_\_\_

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento do Mesilato de Imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.