

**PORTARIA Nº 115, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2012**

Legislações - SAS

Sex, 17 de Fevereiro de 2012 00:00

PORTARIA Nº 115, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2012

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo 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 formula dos dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 2, de 25 de novembro de 2011;

Considerando o Registro de Deliberação nº 20/2011 da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

**Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, as DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS - TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE.**

§ 1º - As Diretrizes, objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral de leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, 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 dos medicamentos preconizados para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo.

§ 3º - Os gestores estaduais 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 AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE

#### 1- METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia do tratamento específico com o Mesilato de Imatinibe (inibidor da tirosinoquinase) para os doentes de leucemia linfoblástica aguda com translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph), foram realizadas buscas nas bases descritas a seguir. O período considerado inclui desde o ano de 1998 até fevereiro de 2011.

Na base Medline/Pubmed: "Imatinibe, Tyrosine kinase inhibitor" [Substance Name] AND "Acute Lymphoblastic Leukemia Philadelphia chromosome positive" [Mesh] limitadas a "children, metaanalysis, randomized controlled trial, review, journal article". Na base Scielo: "Imatinibe, Inibidor da Tirosinoquinase" e "Leucemia Linfóide Aguda com cromossoma Philadelphia positivo, em crianças", limitadas a artigos originais.

#### 2- INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o câncer mais frequente na faixa etária pediátrica. Cerca de 2% a 3% de todas as crianças e adolescentes com LLA apresentam a translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph+). Altas taxas

de falha indutória são relacionadas com esta mutação, configurando-se como fator de risco para o insucesso terapêutico (1,2,3). Em vários estudos internacionais com doentes de LLA e maus respondedores à terapia de indução, a translocação Ph+ estava presente em cerca de

20% dos casos (1,2,3). Possivelmente, os pacientes com leucemia linfoblástica aguda Ph+ necessitam de quimioterapia mais intensiva.

Em muitos protocolos de pacientes adultos com LLA Ph+, uma estratégia utilizada tem sido a combinação do Mesilato de Imatinibe à terapia de indução, levando a taxas de remissão completa sem precedentes, acima de 90% (4-7). Em recente estudo do Children's Oncology Group (COG) envolvendo crianças e adolescentes com LLA Ph+ (COG AALL0031), foram alcançadas elevadas taxas de Sobrevida Livre de Eventos (SLE) em 1 ano da ordem de  $95,8\% \pm$

$4,3\%$  para aqueles pacientes tratados exclusivamente com quimioterapia acrescida do uso prolongado de Imatinibe, comparativamente a  $96,7\% \pm 3,5\%$  para aqueles que foram intensivamente tratados com quimioterapia mais Imatinibe e que adicionalmente, receberam o transplante de medula óssea (8).

Estudos anteriores do COG para este grupo de pacientes tratados com quimioterapia intensiva sem Imatinibe registraram taxas de SLE em 1 ano de  $65,7 \pm 6,4\%$  ( $p=0,006$ ) e em 3 anos, de  $35\% \pm 4\%$ , comparativamente a taxas de SLE em 3 anos de  $80\% \pm 11\%$  com o uso do Imatinibe associado à quimioterapia intensiva ( $p < 0,0001$ ) (8). A SLE em 3 anos no estudo COG AALL0031, com o uso contínuo do Imatinibe à quimioterapia intensiva foi de  $88\% \pm 11\%$ , comparativamente a  $57\% \pm 22\%$  para os pacientes com transplante de medula óssea de doador aparentado. Não houve toxicidade significativa associada à adição do Imatinibe na dose de  $340\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$  (8). O uso contínuo do Imatinibe por 280 dias antes da terapia de manutenção, proporcionou neste estudo americano, os melhores resultados (8). Todos os pacientes incluídos neste estudo tomaram o Imatinibe durante toda a terapia de manutenção.

Pesquisadores do Grupo BFM relataram os resultados do tratamento em pacientes pediátricos com LLA Ph+ e demonstraram que aqueles pacientes que responderam adequadamente à pré-fase com prednisona, sobreviveram sem transplante. A SLE em 4 anos

num tempo de análise ajustado ao transplante foi de  $33\% \pm 9\%$ . A análise da probabilidade de sobrevida em 4 anos revelou que o transplante alogeneico de doador compatível trouxe o melhor benefício aos pacientes LLA Ph+, com sobrevida de  $85\% \pm 10\%$ , sendo para os doentes tratados somente com quimioterapia de  $46\% \pm 8\%$ . Os pacientes transplantados com medula de doador não relacionado ou de doador relacionado parcialmente compatível tiveram uma sobrevida em 4 anos de somente  $19\% \pm 15\%$ . Estes resultados estão de acordo com as publicações de meta-análise do Intergroup LLA Ph+2.

Grandes grupos internacionais pediátricos de estudo da LLA em crianças decidiram em 2001 introduzir o Mesilato de Imatinibe acrescido a um esquema comum de pós-indução, baseado nos elementos dos estudos atuais BFM e AIEOP (10). O consenso europeu decidiu que os pacientes bons respondedores à prednisona no dia 8 ou medula M1/M2 no dia 15, ou medula M1 no dia 21, e remissão completa após indução seriam randomizados para receber ou não o Imatinibe em adição à terapia pós-indução. O Imatinibe, na dose de  $300\text{mg}/\text{m}^2$ , inicia-se no Dia 8, sendo preconizado durante todo o tratamento da leucemia, sem interrupção. Em contraste, todos os pacientes maus respondedores receberiam o Imatinibe. Este estudo teve definida a recente interrupção do sorteio para o braço sem Imatinibe, em virtude do maior número de eventos desfavoráveis. A Sobrevida Livre de Doença (SLD - sobrevida sem evidência da

leucemia) em 3 anos no grupo que recebeu o Imatinibe foi de  $75,2\% \pm 7,0\%$ , comparativamente a  $56,4\% \pm 9,1\%$  no grupo sem este medicamento (11).

Resultados semelhantes foram registrados nos diferentes grupos internacionais de tratamento da leucemia pediátrica LLA Ph+, no período de 1995 a 2005, sem o uso do inibidor da tirosinoquinase, nos quais as taxas da SLE em 7 anos foram de  $34,2\% \pm 3,7\%$  para os pacientes com quimioterapia e de  $43,5\% \pm 2,9\%$  para os que adicionalmente foram transplantados de medula óssea (12). Na era do Imatinibe, o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) em pediatria continua a evoluir, sendo consenso, entre 32 centros pediátricos dos Estados Unidos e Canadá, a recomendação do uso do inibidor da tirosinoquinase nesta doença (13). A utilização do Imatinibe, embora recomendada por seis meses após o transplante de medula óssea, não mostrou benefício até o

momento (14).

Potenciais implicações clínicas de várias anormalidades citogenéticas secundárias encontradas em 61% dos pacientes com LLAPh+ podem ter impacto prognóstico (10). As mais freqüentes alterações não randômicas encontradas foram as deleções do cromossoma 7 (em particular 7p) e 9p, como também, um cromossoma Ph+ adicional e hiperdiploidia. Os pacientes com perdas do cromossoma 7, 7p ou 9p tiveram pior SLE comparativamente àqueles com outras anormalidades, como ganhos de um cromossoma Ph+, hiperdiploidia com mais de 50 cromossomas ou nenhuma aberração secundária ( $p = 0,003$ ).

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

- C91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda

### 4- DIAGNÓSTICO

Classificação da Organização Mundial da Saúde da Leucemia Linfoblástica Aguda

Para todos os pacientes com leucemia linfoblástica aguda é indispensável a realização dos exames citomorfológicos, das citoquímicas e imunofenotipagem. O exame citológico do aspirado de medula óssea com microscopia de luz, usando técnicas padronizadas de coloração, é da mais alta importância. A adição da citometria de fluxo melhorará a acurácia diagnóstica, especialmente dos subtipos menos comuns de LLA e LMA (por exemplo LMA M0) e distinção

da LLA B ou T-derivada (15).

Revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2008 (16), definiu duas alterações no diagnóstico e classificação dos neoplasmas de células precursoras B e T: 1. A nomenclatura mudou de "leucemia linfoblástica B/linfoma" e "leucemia linfoblástica de precursor T/linfoma" para "Leucemia linfoblástica B/linfoma" e "Leucemia linfoblástica T/linfoma"; 2. A Leucemia linfoblástica B/linfoma foi subdividida em sete entidades distintas, definidas principalmente por

anormalidades cromossômicas recorrentes e específicas; casos de LLA-B com falta destas anormalidades serão considerados como "não especificadas". A seguir, descrevem-se os critérios diagnósticos para a Leucemia linfoblástica B/linfoma, Leucemia linfoblástica T/linfoma e leucemias agudas de linhagem ambígua (16). A LLA-B não deverá ser usada para a Leucemia/linfoma de Burkitt, por ser este uma neoplasia maligna de células maduras.

Como raramente a LLA se apresenta com baixa contagem dos blastos, o diagnóstico de LLA deverá ser rejeitado caso haja menos de 20% de blastos na medula óssea, até que haja evidência definitiva que confirme o diagnóstico. Entretanto, no caso incomum de que o paciente se apresente com menos de 20% de linfoblastos na medula óssea e sem nenhuma evidência de massa extramedular, mas demonstra uma das conhecidas anormalidades citogenéticas recorrentes associadas com LLA (ver abaixo), ele poderá ser considerado como tendo leucemia linfoblástica. Entretanto, o achado de menos de 20% de linfoblastos inequívocos na medula óssea deve prontamente indicar a pesquisa do linfoma linfoblástico em localização extramedular (16). No caso da leucemia linfoblástica B/linfoma numerosos relatos demonstraram que anormalidades genéticas estão associadas com achados clínicos, de imunofenotipagem ou prognóstico único, de forma que eles podem ser considerados como entidades distintas. De acordo com a OMS são elas:

#### LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA B/LINFOMA COM ANORMALIDADES GENÉTICAS RECORRENTES

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL-1;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(v;11q23); rearranjo MLL;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(12;21) (p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX 1);
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com hiperdiploidia;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com hipodiploidia;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(5;14) (q31;q32); IL3-IGH;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma, sem outras especificações.

#### LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T/LINFOMA

Com relação a leucemia linfoblástica T/linfoma, 50% a 70% dos pacientes apresentam cariótipos normais. As anormalidades recorrentes mais comuns são as translocações que envolvem o locus do receptor de células T alfa ou delta no ponto 14q11.2, o locus beta no 7q35 ou o locus gama no 7p14-15 e que envolve uma lista crescente de genes parceiros. Embora de significado patogênico, estas anormalidades não estão claramente associadas com achados biológicos únicos como visto com algumas anormalidades genéticas associadas à leucemia linfoblástica B/linfoma, e assim

as neoplasias de célula T precursora não são subdivididas de acordo com seus defeitos genéticos(16).

#### Leucemias agudas de linhagem ambígua

Mudanças recentemente publicadas pela OMS (16) no diagnóstico e classificação da leucemia de linhagem ambígua foram as seguintes: 1. A leucemia anteriormente designada como "leucemia aguda bilineal" e "leucemia aguda bifenotípica" serão agora coletivamente consideradas como "leucemia aguda de fenótipo misto" (MPAL - Mixed Phenotype Acute Leukemia); 2. Os critérios que definem os componentes mieloide, T-linfoide e B-linfoide das leucemias agudas de fenótipo misto foram significativamente alterados (veja abaixo); 3. Casos de leucemias agudas com positividade BCRABL1 ou MLL podem preencher o critério para MPAL; no caso da doença BCR-ABL1 positivo, deve-se excluir Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em crise blástica; leucemia de blastos das células natural killer/linfoma não é facilmente definida e é considerada como entidade provisional nesta categoria; a maioria dos casos previamente designados como tal, são agora reconhecidos como neoplasmas de blastos plasmocitoides de células dendríticas. As MPAL se classificam em :

- Leucemia aguda indiferenciada
- Leucemia aguda de fenótipo misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
- Leucemia aguda de fenótipo misto com t(v;11q23); rearranjo MLL
- Leuc
- Leucemia aguda de fenótipo misto, T-mieloide, sem outras especificações
- Entidade provisional: leucemia linfoblástica/linfoma de células natural killer (NK)

As leucemias agudas de linhagem ambígua não mostram uma clara evidência de diferenciação ao longo de uma única linhagem.

Em alguns casos, nenhum antígeno linhagem-específico está presente, enquanto que em outros os blastos expressam antígenos de mais de uma linhagem em tal grau que não é possível definir a leucemia em uma categoria específica linhagem-relacionada. Numa tentativa de clarificar a definição deste grupo de doenças e para simplificar seu diagnóstico, a 4ª edição da Classificação da OMS não somente coloca as leucemias agudas de linhagem ambígua num capítulo distinto daqueles da LMA e LLA, mas significativamente altera os critérios para definir o maior subgrupo destes casos - aqueles que expressam antígenos de mais de uma linhagem. No caso específico de leucemia aguda com o cromossoma Ph<sup>+</sup> ou a fusão BCR-ABL1, se as exigências para se definir a população de blasto para mais de uma linhagem forem preenchidas, o diagnóstico de MPAL com t(9;22)(q34;q11.2) poderá ser feito, desde que se exclua a fase blástica da LMC (16).

São necessários para o diagnóstico da leucemia aguda a realização dos exames

citomorfológicos do sangue periférico, da medula óssea e do líquido, das citocímicas e de imunofenotipagem. A adição da citometria de fluxo melhorar a acurácia diagnóstica, para a distiço da LLA B ou T-derivada<sup>15e</sup>, na identificação dos subtipos menos comuns de LLA e LMA (por exemplo LMA M(0)). De acordo com a nova Classificação da OMS, a citogenética torna-se obrigatória para a definição dos subgrupos específicos, com ênfase na presença do cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) e do gene MLL. O diagnóstico citogenético é feito pelo cariotipo convencional, ou pela técnica de Hibridização in situ (FISH) ou por biologia molecular.

## 5- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no protocolo de tratamento os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- idade inferior a 19 anos;
- diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda com a presença da t(9;22)(q34;q11.2) ou cromossoma Ph+ ou rearranjo BCL-ABL1 ou diagnóstico de recidiva de leucemia linfoblástica aguda com a presença do cromossoma Ph+;
- possibilidade de comparecimento às consultas e de realização de exames laboratoriais periódicos; e
- comprometimento de adolescentes em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapiaantineoplstica.

## 6- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Paciente que não apresentar a presença do cromossoma Ph+ devidamente comprovada 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

Recomenda-se que os doentes sejam atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

## 8- TRATAMENTO

### 8.1. FÁRMACO

O Imatinibe é um derivado da fenilaminopirimidina e um inibidor seletivo da atividade da tirosinoquinase do gene de fusão BCR-ABL (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-ABL 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. O Imatinibe causa a apoptose ou parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam BCR-ABL 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, derivados N-dimetil, é aproximadamente de 18 e 40 horas, respectivamente. Cerca de 95% do Imatinibe são ligados a proteína, principalmente a albumina e glicoproteína alfa-1-ácida. A maior enzima responsável por seu metabolismo é o CYP3A4. Papéis menores no metabolismo são desempenhados pelos CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19.

Medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitadas ou usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas. A eliminação é predominantemente nas fezes, a maioria como metabólitos.

O Mesilato de Imatinibe deve ser integrar a quimioterapia, com toxicidade aceitável, exceto com o Methotrexate em altas doses (8,17,18), situação em que terá postergado o seu uso. A dose do Imatinibe é de 340mg/m<sup>2</sup> (dose máxima diária de 600mg), dose esta que tem atividade biológica e mínimos efeitos colaterais na faixa etária pediátrica. Concomitantemente, deverá ser aplicado um esquema de quimioterapia intensiva de Indução, Consolidação, Reindução e Consolidação Tardia, seguida da terapia de Manutenção prevista pela conduta ou protocolo adotados no hospital. O tempo de exposição ao Imatinibe deverá ser prolongado durante todo o tratamento, com intervalos periódicos de 2 semanas sem este medicamento,

após obtenção da remissão citogenética ou molecular.

Recomenda-se a utilização do Imatinibe por mais 6 meses, no caso dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (8,14).

## 8.2. ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E DOSE

O Imatinibe deve ser introduzido desde o início da terapia de Indução nos pacientes com leucemia linfoblástica aguda com presença do cromossoma Philadelphia positivo, associado ao esquema de quimioterapia intensivo. A dose do Imatinibe é de 340mg/m<sup>2</sup>/dia,

administrada por via oral. Os comprimidos de 100mg ou de 400mg podem ser fracionados e diluídos com água. A proporção de água é de 50ml para cada 100mg. A mistura diluída deverá ser administrada imediatamente após a dissolução completa do medicamento. Recomenda-

se a ingestão ao redor de 2h antes de a criança dormir à noite,

Administrar em dose única (dose máxima diária de 600mg). Para o cálculo da dose, utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que for menor. Durante todas as fases previstas na quimioterapia da leucemia linfoblástica aguda, o Imatinibe deverá ser associado, exceto quando houver a concomitância do uso do Methotrexate em altas

doses. A contagem das plaquetas deverá ser mantida acima de 20.000/mm<sup>3</sup>. 8.3. EFEITOS ADVERSOS (4,8,19,20)

**COMUNS (21%-100%):** náusea/diarreia, retenção hídrica, edema periférico, edema periorbitário, mielossupressão (neutrófilos/ plaquetas), fadiga, rash, câimbras musculares, artralgia. Retardo do crescimento, principalmente em pacientes impúberes.

**OCASIONAIS (5%-20%):** febre, tremores e calafrios, síndrome tipo resfriado, dor abdominal, cefaleia, dor no peito, dispepsia/ queimação, flatulência, vômitos, zumbidos, insônia, constipação, sudorese noturna, ganho de peso, disgeusia, anemia, anorexia, mialgia,

hemorragia, disfagia, esofagite, odinofagia, mucosite/estomatite, tosse, epistaxe, prurido, ascite, neuropatia (motora ou sensorial) e, mais tardiamente despigmentação (vitiligo) e alopecia. Diminuição da densidade óssea e aumento do volume da trabécula óssea.

**RAROS (<5%):** angioedema, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, desidratação, elevação das transferases/transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, derrame pleural, edemapulmonar, pneumonite, dispneia, edema pericárdico, dermatite exfoliativa, hemorragia/sangramento sem trombocitopenia de grau 3 ou

4 - incluindo o SNC, olho, pulmão e trato gastrointestinal, conjuntivite, borramento da visão, olho seco, hipocalemia, hiponatremia, hipofosfatemia, ansiedade, alteração do humor, infecções. De aparecimento mais tardio, a hepatotoxicidade, toxicidade renal, insuficiência renal, rotura esplênica, artrite, osteonecrose, fraqueza muscular (descrita como temporária e nas extremidades inferiores), disfunção do ventrículo esquerdo (secundária a dano nos miócitos), trombose/tromboembolismo.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso do Imatinibe devem ser valorizados e registrados, pois podem contribuir para uma subutilização deste medicamento. O emprego do Imatinibe pode ser mantido na vigência de leve efeito adverso, desde que haja acompanhamento regular com o hematologista/oncologista pediátrico, porém a ocorrência de efeito adverso moderado ou grave exige a suspensão do uso, passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do responsável pelo paciente.

#### 8.4 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento da leucemia linfoblástica aguda deve ter duração de 2 anos a 3 anos, conforme a conduta ou protocolo terapêuticos adotados no hospital. Todos os critérios de interrupção do tratamento são descritos para cada protocolo. A reintrodução do Imatinibe a cada etapa do tratamento deve ser após a recuperação das contagens hematológicas, dentro de 2 semanas após a última dose do curso anterior. O tempo total de uso do Imatinibe, associado ao esquema de quimioterapia, deve ser 616 (280 pré-manutenção mais 336 na manutenção) dias. Naqueles pacientes submetidos a transplante de medula óssea, preconiza-se a utilização do Imatinibe por 6 meses após o transplante (8).

#### 8.5. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento das taxas de Remissão Clínica Completa (RCC);
- Aumento das taxas de Remissão Medular Citológica;
- Aumento das taxas de Remissão Citogenética;
- Aumento das taxas de Remissão Molecular;
- Diminuição das taxas da Doença Residual Mínima (DRM) em todas as fases da terapia;
- Diminuição da indicação do transplante alogeneico;
- Aumento da Sobrevida Livre de Eventos (SLE) – tempo definido no momento da entrada no estudo/protocolo até a ocorrência do primeiro evento ou último contato (são eventos: recidiva, óbito por qualquer natureza, abandono do tratamento e violação major) e da Sobrevida Livre de Doença (SLD) - ausência de blastos leucêmicos detectados por citologia ao mielograma (estado leucêmico M1) e no exame do líquido, e, adicionalmente, a negatividade da DRM;
- Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o diagnóstico e a última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não.

## 9- MONITORIZAÇÃO

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

- Hemograma com contagem das plaquetas;
- sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- dosagem sérica das transferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), Fosfatase alcalina e LDH;
- dosagem de uréia e creatinina;
- dosagem dos íons sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- dosagem do ácido úrico;
- estudo da coagulação sanguínea;
- exame protoparasitológico e de urina;
- eletrocardiograma ou ecocardiograma; e
- radiografia simples de tórax em PA e perfil.

Para a monitorização laboratorial, devem ser realizados os exames previstos na

conduta ou protocolo utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, dos achados citogenéticos e determinação quantitativa da doença residual mínima (DRM) na medula óssea. Controles periódicos do líquido serão realizados por ocasião das injeções intratecais.

O uso concomitante do Imatinibe com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepato e nefrotoxicidade, deve ser cuidadosa e rigorosamente monitorizado. Deve-se buscar exaustivamente possíveis interações de quaisquer medicamentos a serem administrados concomitante mente 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.).

## 10- REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com menos de 19 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 oncologiano 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:

03.04.07.001-7 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 1ª linha

03.04.07.002-5 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 2ª linha (primeira recidiva)

03.04.07.004-1- Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 3ª linha (segunda recidiva)

03.04.07.003-3 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 4ª linha (terceira recidiva).

## 11- TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

## 12- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schrappe M, Aricó M, Harbott J, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: Good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998; 92:2730-2741.

2. Aricó M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998-1006.

3. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1496-1503.

4. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Group phase 1 study. *Blood* 2004; 104: 2655-2511.

5. Towatari M, Yanada M, Usui N, Takeuchi J, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 104(12): 3507-12.

6. Elannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, Castaigne M, et al. Imatinib and methyl prednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL.AFR09 study. *Leukemia* 2006; 20(9): 1526-32.

7. De Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408-1413.

8. Schultz KR, Bowman P, Slayton W, et al. Improved early event free survival with Imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5175-5181.

9. Manabe A, Gardner HA, Haas AO, Masera M, et al. "Ponte di Legno" Working-Group-Report on the Fifth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop: Vienna, Austria, 29 April - May 1st, 2002. *Leukemia* 2003; 17: 793-803.

10. Gardner H, Haas AO, Masera G, Pui C-H and Schrappe M. "Ponte di Legno" Working Group Report on the Fifth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop: Vienna, Austria, 29 April - May 1st, 2002. *Leukemia* 2003; 17: 798-803. 11. Biondi A. EsPh ALL experience BFM oriented chemotherapy backbone and Imatinib. International BFM 21st Annual Meeting. October 2-4, 2010. Antalya (Belek), Turkey, 2010.

12. Aricó M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010 Nov; 28(31):4755-61.

13. Burke MJ, Willer J, Desai S and Kadota R. The treatment of pediatric Philadelphia positive (Ph+) leukemia in the Imatinib Era. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 992-995.

14. Schultz K. A Children's Oncology Group pilot study for the treatment of very

high risk acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents (STI-571 (Gleevec) NSC#716051/IND#61135). Study Committee Progress Report AALL0031. Dallas, TX, 2009.

15. Hunger SP, Sung L and Howard SC. Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: a proposal. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 559-565.

16. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rational and important changes. *Blood* 2009;114: 937-951.

17. Roy A, Bradburn M, Moorman AV, et al. Medical Research Council Childhood Leukemia Working Party. Early response to induction is predictive of survival in childhood Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia: results of the Medical Research Council ALL 97 trial. *Br J Haematol* 2005;129(1): 35-44.

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

19. Mariani S, Giona F, Basciani S et al. Low bone density and decreased inhibin-B/FSH ratio in a boy treated with imatinib during puberty. *The Lancet* 2008; 372: 111-112.

20. Fitter S, Dewar AL, Kostakis P, et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. *Blood* 2008; 111(5): 2538-2546.

#### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE Mesilato de Imatinibe

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

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a tomar/fornecer ao meu(minha) filho(a) pode contribuir para trazer as seguintes melhoras:

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

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

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.