



Nota Técnica GAF/CCTIES nº 09, de 21 de novembro de 2014

Assunto: Orientações para primeira programação dos medicamentos oncológicos dasatinibe (20mg, 50mg e 100 mg) e nilotinibe (200mg) para o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

Destinatário:

- Centro de Assistência Farmacêutica do Departamento Regional de Saúde I – Grande São Paulo;
- Núcleos de Assistência Farmacêutica dos Departamentos Regionais de Saúde;
- Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON);
- Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON);
- Hospitais gerais habilitados em cirurgias oncológicas;
- Serviços isolados de quimioterapia e radioterapia.

A Política Nacional de Atenção Oncológica, estabelecida pela Portaria do Ministério da Saúde nº 2.439, de 8 de dezembro de 2005, envolve a promoção da saúde, a prevenção, o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação do câncer, bem como os cuidados paliativos. Organiza-se de forma articulada entre o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios¹.

A Rede de Atenção Oncológica de Alta Complexidade é composta pelos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), pelas Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e por serviços isolados², os quais oferecem assistência especializada e integral ao paciente com câncer³. Além dos centros de atendimentos mencionados, alguns hospitais gerais também são habilitados para realização de cirurgias oncológicas^{4,5}.

Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica de Alta Complexidade do Estado de São Paulo é composta de 74 estabelecimentos habilitados, sendo:

- 15 CACONS;
- 50 UNACON;
- 06 (seis) hospitais gerais habilitados para realizar cirurgias oncológicas;
- 03 (três) serviços isolados de radioterapia (Anexo 01).



O diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes oncológicos no SUS são orientados por diretrizes nacionais (Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – DDT ou Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT), as quais resultam de consenso técnico científico e são publicadas pelo Ministério da Saúde na forma Portarias.

A quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico do câncer, em que medicamentos denominados genericamente de “quimioterápicos” (sejam eles quimioterápicos propriamente ditos, hormonioterápicos, bioterápicos, imunoterápicos, alvoterápicos) são administrados continuamente ou a intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos⁴.

Os procedimentos de quimioterapia devem ser informados no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS) e autorizados por meio de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), com base nas diretrizes nacionais publicadas pelo Ministério da Saúde.

Aos estabelecimentos que integram a Rede de Atenção Oncológica de Alta Complexidade compete à aquisição, a dispensação e a administração dos medicamentos ao paciente⁴.

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), em articulação com a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), realiza a aquisição centralizada de determinados medicamentos oncológicos para atendimento da Política Nacional de Atenção Oncológica, são eles:

- Talidomida (mieloma múltiplo);
- Mesilato de imatinibe (tumor do estroma gastrointestinal (GIST), leucemia mieloide crônica, leucemia mieloide aguda, leucemia aguda cromossoma Philadelphia positivo);
- Trastuzumabe (câncer de mama HER-2+ inicial ou localmente avançado);
- L-asparaginase (linfoma linfoblástico, leucemia linfocítica linfoblástica aguda)³.

Os medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde são fornecidos à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP), sendo dela a responsabilidade pela programação, armazenamento e distribuição a Rede de Atenção Oncológica de Alta Complexidade (CACON, UNACON, hospitais gerais habilitados e serviços isolados).



A distribuição dos medicamentos oncológicos adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde à SES/SP tem como parâmetros a programação trimestral enviada por esta Pasta, a qual contempla a relação nominal de pacientes em tratamento, e a continuidade e regularidade da produção registrada em APAC.

A Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013 (Anexo 02) aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, recomendando para o tratamento da doença os seguintes medicamentos:

- **Hidroxiureia**, para citorredução temporária, em todas as fases da doença;

- **Alfa-Interferona isolada ou em combinada com citarabina**, para controle da doença na fase crônica, em doentes que permanecem em remissão com o uso deste fármaco, ou quando houver contraindicação para uso de inibidores de tirosinoquinase (ITQ), como na gravidez, na falha terapêutica ao uso de ITQ e na impossibilidade ou contraindicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-AL);

- **Inibidores de tirosinoquinase:**
 - **Mesilato de imatinibe**, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes sem tratamento prévio com inibidor de tirosinoquinases;
 - **Dasatinibe**, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL;
 - **Nilotinibe**, para controle da doença nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL.

- **Quimioterapia com outros antileucêmicos**, quando houver falha terapêutica ou intolerância ao uso de inibidores de tirosinoquinases e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL⁷.

Na Figura 01 apresenta-se, de forma esquemática, a quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

No Quadro 01 o resumo do tratamento medicamentoso para a doença.



No Quadro 02 os procedimentos na tabela do SUS, autorizados por APAC, para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica do adulto.

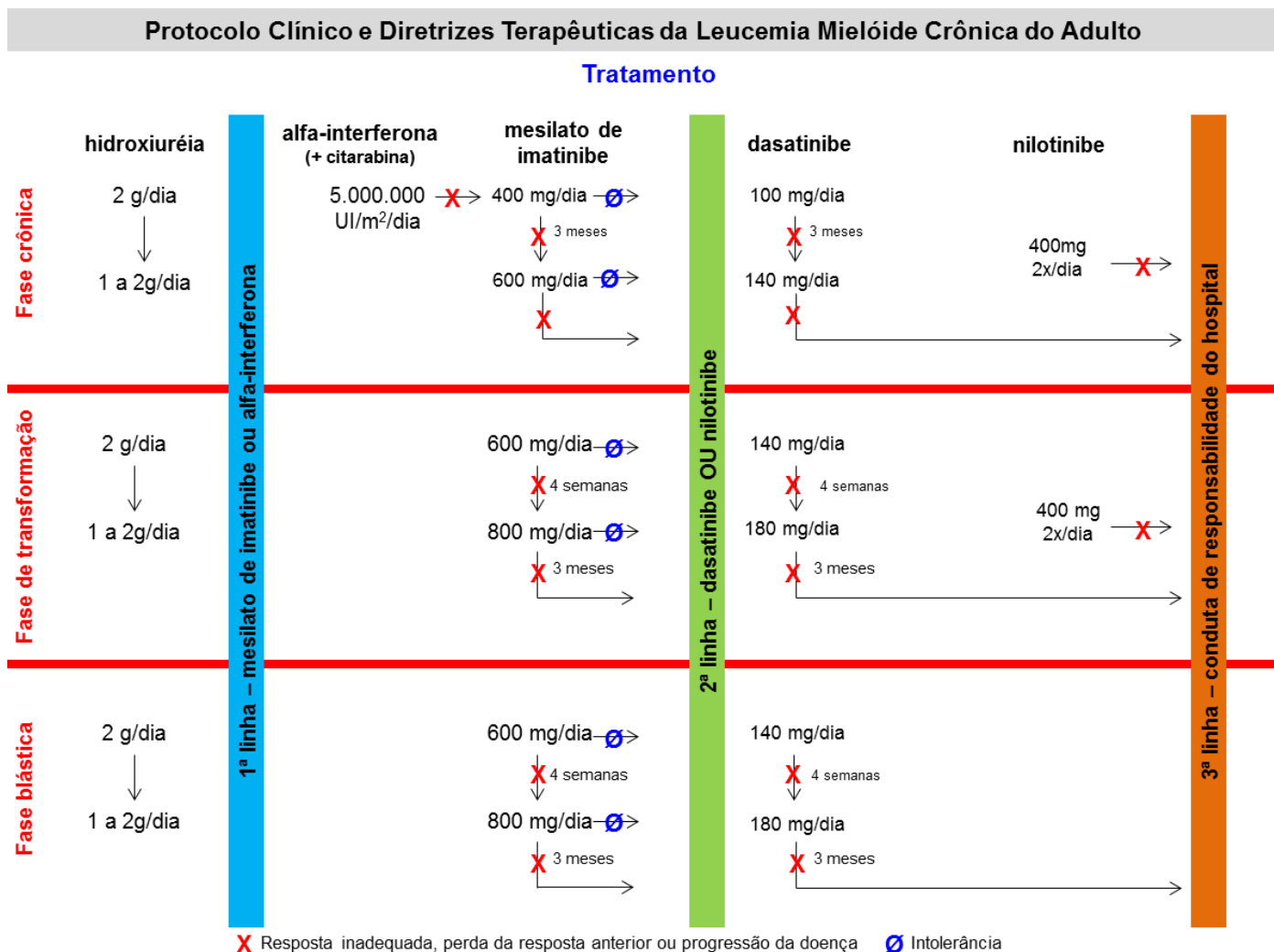


Figura 01. Representação esquemática da quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto (Adaptado de 7).



Quadro 01. Quadro resumo da quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto (Adaptado de 7).

| Fase | Linha Terapêutica | Medicamento | Dose | | Observação |
|---------------|-------------------|--------------|----------------------------------|------------|--|
| | | | Inicial | Manutenção | Para citorredução |
| Todas | Não aplica | hidroxiureia | 2g/dia | 1-2g/dia | Dose inicial de 3-4g/dia se necessário por curto tempo. |
| Crônica | 1ª | imatinibe | 400mg/dia | Não aplica | Dose mínima de 300mg/dia e máxima de 600mg/dia. |
| | | interferona | 5 milhões UI/m ² /dia | Não aplica | Alternativa ao imatinibe. Dose máxima de 9 milhões UI/m ² /dia. |
| | 2ª | dasatinibe | 100mg/dia | Não aplica | Alternativa ao nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia. |
| | | nilotinibe | 800mg/dia | Não aplica | Alternativa ao dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia. |
| | 3ª | qualquer | Não aplica | Não aplica | Conduta de responsabilidade do hospital |
| Transformação | 1ª | imatinibe | 600mg/dia | Não aplica | Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 800 mg/dia |
| | 2ª | dasatinibe | 140mg/dia | Não aplica | Alternativa ao nilotinibe. Dose máxima de 180mg/dia |
| | | nilotinibe | 800mg/dia | Não aplica | Alternativa ao dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia. |
| | 3ª | qualquer | Não aplica | Não aplica | Conduta de responsabilidade do hospital |
| Blástica | 1ª | imatinibe | 600mg/dia | Não aplica | Dose mínima de 300mg/dia e máxima de 800mg/dia |
| | 2ª | dasatinibe | 140mg/dia | Não aplica | Dose máxima de 180mg/dia |
| | 3ª | qualquer | Não aplica | Não aplica | Conduta de responsabilidade do hospital |

Quadro 02. Procedimentos na tabela do SUS, autorizados por APAC, para a quimioterapia da leucemia Mielóide crônica do adulto (Fonte: 7)

| Código | Descrição |
|----------------|---|
| 03.04.03.007-4 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica - Qualquer Fase - Controle Sanguíneo |
| 03.04.03.011-2 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica - 1ª Linha |
| 03.04.03.022-8 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica - 2ª Linha |
| 03.04.03.012-0 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica - 3ª Linha |
| 03.04.03.015-5 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação - 1ª Linha |
| 03.04.03.014-7 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação - 2ª Linha |
| 03.04.03.013-9 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação - 3ª Linha |
| 03.04.03.009-0 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica - 1ª linha |
| 03.04.03.008-2 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica - 2ª linha |
| 03.04.03.010-4 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica - 3ª Linha |



Aos estabelecimentos habilitados em oncologia compete à provisão dos medicamentos hidroxiureia, alfa-interferona e citarabina. Os medicamentos mesilato de imatinibe (mencionado anteriormente), dasatinibe e nilotinibe são de responsabilidade do Ministério da Saúde.

O Ofício Circular nº 17/2014/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS (Anexo 03) trata da programação dos medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde para o primeiro trimestre de 2015, contemplando orientações para a programação dos medicamentos oncológicos.

Dentre os medicamentos oncológicos, destaca-se a primeira programação dos medicamentos dasatinibe e nilotinibe para o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, nas seguintes apresentações:

- Dasatinibe
 - Comprimido de 20 mg;
 - Comprimido de 50 mg;
 - Comprimido de 100 mg;
- Nilotinibe
 - Comprimido de 200 mg.

As orientações para a primeira programação dos medicamentos dasatinibe e nilotinibe são apresentadas no Quadro 03.



Quadro 03. Orientações para primeira programação dos medicamentos oncológicos dasatinibe (20mg, 50mg e 100 mg) e nilotinibe (200mg) para o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

| Responsável | Atividade |
|--|---|
| Grupo de Assistência Farmacêutica (CCTIES – SES/SP) | 1. Disponibilizar os formulários (Anexos 04 e 05) para 1ª programação dos medicamentos dasatinibe e nilotinibe aos CACON, UNACON, hospitais gerais habilitados em cirurgias oncológicas e serviços isolados de quimioterapia e radioterapia: <ul style="list-style-type: none">• Por meio do Portal da SES/SP: www.saude.sp.gov.br;• Por meio do endereço eletrônico: medicamentosoncologicos@saude.sp.gov.br. |
| <ul style="list-style-type: none">• CACON• UNACON• Hospitais gerais habilitados em cirurgias oncológicas• Serviços isolados de quimioterapia e radioterapia | 2. Preencher os formulários para 1ª programação dos medicamentos dasatinibe e nilotinibe, conforme orientações dos Anexos 06 e 07. 3. Enviar os formulários preenchidos para o endereço eletrônico medicamentosoncologicos@saude.sp.gov.br , até 26 de novembro de 2014 . ATENÇÃO: Os formulários preenchidos incorretamente, enviados a endereço eletrônico divergente ou após o prazo não serão considerados. |
| Grupo de Assistência Farmacêutica (CCTIES – SES/SP) | 4. Consolidar os formulários recebidos por meio do endereço eletrônico medicamentosoncologicos@saude.sp.gov.br . 5. Elaborar a 1ª programação dos medicamentos dasatinibe e nilotinibe e encaminhar ao Ministério da Saúde (DAF/SCTIE/MS), até 30 de novembro de 2014 . |

Solicitamos especial atenção para o fiel cumprimento do **prazo e orientações** estipulados nesta Nota Técnica, a fim de não prejudicar a programação dos medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde para o primeiro trimestre de 2015.

Cabe ressaltar que não há garantia de distribuição dos medicamentos dasatinibe (20mg, 50mg e 100 mg) e nilotinibe (200mg) no primeiro trimestre de 2015, apenas expectativa para tal.

Orientações quanto à primeira distribuição dos medicamentos dasatinibe e nilotinibe aos CACON, UNACON, hospitais gerais habilitados em cirurgias oncológicas e serviços isolados de quimioterapia e radioterapia serão publicadas pelo GAF/CCTIES e divulgadas as instituições habilitadas em oncologia:

- Por meio do Portal da SES/SP: www.saude.sp.gov.br;
- Por meio do endereço eletrônico: medicamentosoncologicos@saude.sp.gov.br.

Dúvidas com relação ao conteúdo desta Nota Técnica serão esclarecidas pelo endereço eletrônico medicamentosoncologicos@saude.sp.gov.br.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Anexos:

Anexo 01. Rede de Atenção Oncológica de Alta Complexidade do Estado de São Paulo

(Fonte: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/homepage/destaques/tratamento-de-cancer-pelo-sus/unidades_habilitadas_para_atendimento_em_cancer_no_estado_de_sp.pdf).

| Unidades habilitadas para atendimento em câncer no Estado de São Paulo | | | | |
|---|--|-----------------|----------------------|--|
| DRS 1 - GRANDE SÃO PAULO | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL ESTADUAL DE DIADEMA - SERRARIA | R. JOSÉ BONIFÁCIO, 1.641 | 11- 4056.9000 | DIADEMA | HOSPITAL GERAL COM CIRURGIA ONCOLÓGICA |
| HOSPITAL DAS CLÍNICAS LUZIA DE PINHO MELO | R. MANOEL DE OLIVEIRA, S/N | 11-4699.8951 | MOGI DAS CRUZES | HOSPITAL GERAL COM CIRURGIA ONCOLÓGICA |
| Centro Oncológico Mogi das Cruzes S/C. Ltda. | R. DR. OSCAR MARINHO COUTO, 78 | 11-4727.6043 | MOGI DAS CRUZES | UNACON COM SERVIÇOS DE RADIOTERAPIA |
| HOSPITAL ESTADUAL MÁRIO COVAS DE SANTO ANDRÉ | R. HENRIQUE CALDERAZZO, 321 | 11-6829.5000 | SANTO ANDRÉ | UNACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| CENTRO HOSPITALAR DO MUNICÍPIO DE SANTO ANDRÉ | AV. JOÃO RAMALHO, 326 | 11-4433.0060 | SANTO ANDRÉ | UNACON |
| HOSPITAL ANCHIETA SÃO BERNARDO DO CAMPO / FUNDAÇÃO ABC | R. SILVA JARDIM , 470 | 11-4345.4011 | S. BERNARDO DO CAMPO | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |
| HOSPITAL MUNICIPAL UNIVERSITÁRIO DE SÃO BERNARDO DO CAMPO | AV. BISPO CESAR D'ACORSO FILHO, 161 | 11-4365.1480 | S. BERNARDO DO CAMPO | HOSPITAL GERAL COM CIRURGIA ONCOLÓGICA |
| HOSPITAL MATERNO-INFANTIL MÁRCIA BRAIDO | R. LUIZ LOUZA, 48 | 11-4228.8000 | SÃO CAETANO DO SUL | UNACON |
| CENTRO DE REFERÊNCIA DA SAÚDE DA MULHER | AV. BRIG. LUÍS ANTÔNIO, 683 | 11-3242.3433 | SÃO PAULO | UNACON |
| CONJUNTO HOSPITALAR DO MANDAQUI | R. VOLUNTÁRIOS DA PÁTRIA, 4.301 | 11-6959.3611 | SÃO PAULO | HOSPITAL GERAL COM CIRURGIA ONCOLÓGICA |
| HOSPITAL DE TRANSPLANTES DO ESTADO DE SÃO PAULO E.J. ZEBINI | AV. BRIG. LUÍS ANTÔNIO, 2651 | 11-3284.9111 | SÃO PAULO | UNACON COM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA |
| HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP / FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA | AV. REBOUÇAS, 381 | 11-3083.3931 | SÃO PAULO | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| HOSPITAL DO CÂNCER A. C. CAMARGO | R. PROF. ANTÔNIO PRUDENTE, 211 | 11-2189.5000 | SÃO PAULO | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| HOSPITAL INFANTIL DARCY VARGAS | R. DR. SERAPHICO DE ASSIS CARVALHO, 34 | 11-3723.3700 | SÃO PAULO | UNACON EXCLUSIVA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| HOSPITAL HELIÓPOLIS | R. CONEGO XAVIER, 276 | 11-2274.7846 | SÃO PAULO | UNACON |
| HOSPITAL IPIRANGA | AV. NAZARÉ, 28 | 11-6215.6449 | SÃO PAULO | UNACON |
| SANTA CASA DE SÃO PAULO | R. CESÁRIO MOTA JR, 112 | 11-3226.7000 | SÃO PAULO | UNACON COM SERVIÇOS DE HEMATOLOGIA E DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| SOC. PORTUGUESA DE BENEFICÊNCIA-SÃO PAULO | R. MAESTRO CARDIM, 769 | 11-3505.1000 | SÃO PAULO | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| CASA DE SAÚDE SANTA MARCELINA | R.SANTA MARCELINA, 177 | 11-3170.6000 | SÃO PAULO | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

| | | | | |
|--|--|-----------------|------------------|---|
| HOSPITAL SÃO PAULO / UNIFESP | R. NAPOLEÃO DE BARROS, 715 | 11-5572.1922 | SÃO PAULO | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| HOSPITAL GERAL DE VILA NOVA CACHOEIRINHA | AV. DEP. EMÍLIO CARLOS, 3.000 | 11-3859.4822 | SÃO PAULO | HOSPITAL GERAL COM CIRURGIA ONCOLÓGICA |
| INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER - IBCC | AV. ALCANTARA MACHADO, 2.576 | 11-3474.4222 | SÃO PAULO | UNACON COM SERVIÇOS DE RADIOTERAPIA |
| INSTITUTO DE CÂNCER DR. ARNALDO VIEIRA DE CARVALHO | R. DR. CESÁRIO MOTTA JR, 112 | 11-3350.7088 | SÃO PAULO | CACON |
| INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO | AV. DR. ARNALDO, 251 | 11-3893.2000 | SÃO PAULO | UNACON COM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA |
| HOSPITAL GERAL DE PIRAJUSSARA | R. IBIRAMA, 1.214 | 11-4138.9481 | TABOÃO DA SERRA | HOSPITAL GERAL COM CIRURGIA ONCOLÓGICA |
| DRS 2 - ARAÇATUBA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| SANTA CASA DE ARAÇATUBA | R. FLORIANO PEIXOTO, 896 | 18-3607.3000 | ARAÇATUBA | UNACON COM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA |
| DRS 3 - ARARAQUARA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| SANTA CASA DE MISERICÓRIDA DE ARARAQUARA | AV. JOSÉ BONIFÁCIO, 794 | 16-3303.2999 | ARARAQUARA | UNACON COM SERVIÇOS DE RADIOTERAPIA E HEMATOLOGIA |
| SANTA CASA DE SÃO CARLOS | R. PAULINO BOTELHO DE ABREU SAMPAIO, 573 | 16-3373.2699 | SÃO CARLOS | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |
| DRS 4 - BAIXADA SANTISTA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL SANTO AMARO | R. QUINTO BERTOLDI, 40 | 13-3389.1515 | GUARUJÁ | UNACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| SANTA CASA DE SANTOS | AV. CLAUDIO LUIZ DA COSTA, 50 | 13-3202.0695 | SANTOS | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| SOCIEDADE PORTUGUESA BENEFICÊNCIA - SANTOS | AV. BERNARDINO DE CAMPOS, 47 | 13-3229.3434 | SANTOS | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |
| HOSPITAL GUILHERME ÁLVARO | R. OSWALDO CRUZ, 197 | 13-3202.1300 | SANTOS | UNACON |
| DRS 5 - BARRETOS | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| FUNDAÇÃO PIO XII | AV. ANTENOR DUARTE VILELA, 1.331 | 17-3321.6600 | BARRETOS | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| DRS 6 - BAURU | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| SANTA CASA DE AVARÉ | R. PARAÍBA, 1.003 | 14-3711.9100 | AVARÉ | UNACON |
| HOSPITAL ESTADUAL DE BAURU | AV. ENG. LUÍS CARRIJO, 1.100 | 14-3103.777 | BAURU | UNACON COM SERVIÇOS DE RADIOTERAPIA, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

| | | | | |
|---|------------------------------------|-----------------|-------------------|---|
| HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UNESP | R. RUBIAO JR., S/N | 14-6821.1466 | BOTUCATU | UNACON COM SERVIÇOS DE RADIOTERAPIA, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| HOSPITAL AMARAL CARVALHO | R. DONA SILVERIA, 150 | 14-3602.1200 | JAÚ | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| DRS 7 - CAMPINAS | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO | AV. SÃO FRANCISCO DE ASSIS, 218 | 11-4034.8000 | BRAGANCA PAULISTA | UNACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| CENTRO INFANTIL DE INVESTIGAÇÃO HEMATOLÓGICA DR. DOMINGOS A. BOLDRINI | R. DR.GABRIEL PORTO, 1.270 | 19-3787.5000 | CAMPINAS | UNACON EXCLUSIVA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |
| HOSPITAL E MATERNIDADE CELSO PIERRO | AV. JOHN BOYD DUNLOP, S/N | 19-3343.8441 | CAMPINAS | UNACON COM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA |
| HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UNICAMP | R.VITAL BRASIL, 251 | 19-3788.8008 | CAMPINAS | CACON |
| HOSPITAL MUNICIPAL DR. MÁRIO GATTI | R. PREFEITO FARIA LIMA, 340 | 19-3772.5796 | CAMPINAS | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |
| HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO | R. S. VICENTE DE PAULO, 223 | 11-4583.8155 | JUNDIAÍ | UNACON COM SERVIÇOS DE HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| DRS 8 - FRANCA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| SANTA CASA DE FRANCA | PÇA. DOM PEDRO II, 1.826 | 16-3711.4181 | FRANCA | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| DRS 9 - MARÍLIA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL REGIONAL DE ASSIS | PÇA. DR. SYMPHROSIO A. SANTOS, S/N | 18-0320.6000 | ASSIS | UNACON |
| HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE MARÍLIA | R. AZIZ ATALLAH, S/N | 14-3402.1744 | MARÍLIA | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| SANTA CASA DE MARÍLIA | AV. VICENTE FERREIRA, 828 | 14-3402.5555 | MARÍLIA | UNACON COM SERVIÇOS DE HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| SOCIEDADE BENEFICENTE SÃO FRANCISCO DE ASSIS DE TUPÃ | R. COROADOS, 776 | 14-3441.3622 | TUPÃ | UNACON |
| DRS 10 - PIRACICABA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| SANTA CASA DE ARARAS | PÇA. DR. NARCISO GOMES, 49 | 19-3543.5400 | ARARAS | UNACON |
| SANTA CASA DE LIMEIRA | AV. ANTÔNIO OMETTO, 675 | 19-3446.6122 | LIMEIRA | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

| | | | | |
|---|------------------------------------|-----------------|-----------------------|---|
| ASSOC. FORNECEDORES DE CANA DE PIRACICABA | AV. BARÃO DE VALENÇA, 716 | 19-3403.2800 | PIRACICABA | UNACON COM SERVIÇOS DE RADIOTERAPIA E DE HEMATOLOGIA |
| SANTA CASA DE PIRACICABA | AV. INDEPENDÊNCIA, 953 | 19-3417.5000 | PIRACICABA | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |
| SANTA CASA DE RIO CLARO | R. DOIS, 297 | 19-3535.7000 | RIO CLARO | UNACON |
| DRS 11 - PRESIDENTE PRUDENTE | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| SANTA CASA PRESIDENTE PRUDENTE | R. VENCESLAU BRAZ, 05 | 18-2101.8000 | PRESIDENTE PRUDENTE | UNACON COM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA |
| DRS 12 - REGISTRO | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL REGIONAL DO VALE DO RIBEIRA | R. DOS EXPEDICIONÁRIOS, 140 | 13-3856.9600 | PARIQUERA-AÇU | UNACON |
| DRS 13 - RIBEIRÃO PRETO | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO | CAMPUS UNIVERSITÁRIO, S/N | 16-3602.1000 | RIB. PRETO | CACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| SOC. PORTUGUESA BENEFICÊNCIA RIB.PRETO | R. TIBIRIÇA, 1.172 | 16-3977.5500 | RIB. PRETO | CACON |
| SANTA CASA DE RIBEIRÃO PRETO | AV. SAUDADE, 456 | 16-3605.0606 | RIB. PRETO | UNACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| DRS 14 - SÃO JOÃO DA BOA VISTA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL MUNICIPAL DR. TABAJARA RAMOS | AV. PADRE JAIME, 1.500 | 19-3891.9444 | MOGI GUAÇU | UNACON |
| SANTA CASA DONA CAROLINA MALHEIROS | R. CAROLINA MALHEIROS, 92 | 19-3633.2222 | SÃO JOÃO DA BOA VISTA | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |
| DRS 15 - SÃO JOSÉ DO RIO PRETO | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL PADRE ALBINO | R. BELÉM, 519 | 17-3531.3000 | CATANDUVA | UNACON |
| SANTA CASA S. J. RIO PRETO | R. DR. FRITZ JACOBS, 1.236 | 17-3214.9200 | S. J. RIO PRETO | CACON |
| HOSPITAL DE BASE DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO | AV. BRIG. FARIA LIMA, 5.544 | 17-3201.5000 | S. J. RIO PRETO | UNACON COM SERVIÇOS DE HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| DRS 16 - SOROCABA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA | AV. COMENDADOR PEREIRA INÁCIO, 564 | 15-3332.9121 | SOROCABA | UNACON COM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA |
| SANTA CASA DE SOROCABA | AV. SÃO PAULO, 750 | 15-2101.8000 | SOROCABA | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |
| DRS 17 - TAUBATÉ | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| HOSPITAL E MATERNIDADE FREI GALVÃO | R. DOMINGOS LEME, 77 | 12-3128.3800 | GUARATINGUETÁ | UNACON COM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA |



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

| | | | | |
|--|---------------------------------------|-----------------|---------------------|--|
| ASSOCIAÇÃO CASA FONTE DA VIDA | R. ERNESTO DUARTE, 70 | 12-3954.2400 | JACAREÍ | UNACON |
| HOSPITAL E MATERNIDADE PIO XII | R. PARAGUASSU, 51 | 12-3928.3300 | SÃO JOSÉ DOS CAMPOS | UNACON COM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA |
| IPMMI / HOSPITAL MATERNO INFANTIL ANTONINHO DA ROCHA MARMO | AV. HEITOR VILLA LOBOS, 1.961 | 12-3797.0777 | SÃO JOSÉ DOS CAMPOS | UNACON |
| GACC - GRUPO DE ASSISTÊNCIA À CRIANÇA COM CÂNCER | AV. POSSIDONIO JOSÉ DE FREITAS, 1.200 | 12-3949.3167 | SÃO JOSÉ DOS CAMPOS | UNACON COM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA |
| HOSPITAL REGIONAL VALE DO PARAÍBA | AV. TIRADENTES, 280 | 12-3634.2000 | TAUBATÉ | UNACON COM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA |
| | | | | |
| SERVIÇOS ISOLADOS DE QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA | | | | |
| Nome | Endereço | Telefone | Município | Tipo |
| INSTITUTO DE RADIOTERAPIA DO ABC | AV. PORTUGAL, 592 | 11-4438.9900 | SANTO ANDRÉ | SERVIÇO ISOLADO DE RADIOTERAPIA |
| INSTITUTO DE RADIOTERAPIA PRESIDENTE PRUDENTE S/C LTDA | AV. MANOEL GOULART, 3.301 | 18-3222.3100 | PRESIDENTE PRUDENTE | SERVIÇO ISOLADO DE RADIOTERAPIA |
| INSTITUTO DE RADIOTERAPIA VALE DO PARAÍBA | R. MAJOR ANTÔNIO DOMINGUES, 494 | 12-3921.9055 | SÃO JOSÉ DOS CAMPOS | SERVIÇO ISOLADO DE RADIOTERAPIA |



Anexo 02. Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013 – Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

Diário Oficial
Imprensa Nacional

REPÚBLICA FEDERATIVA DO
BRASIL
BRASÍLIA - DF

Nº 215 – DOU – 05/11/13 – seção 1 – p.45

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.219, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

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

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

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) 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 no 9/SAS/MS, de 08 de maio de 2013; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo a esta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este Artigo, que contém o conceito geral da leucemia mieloide crônica, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados 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 do adulto.

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.

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 649/SAS/MS, de 11 de novembro de 2008, publicada no Diário Oficial da União nº 221, de 13 de novembro de 2008, seção 1, página 34.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 30/08/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para leucemia mieloide crônica ("Chronic Myeloid Leukemia"): (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess sum [ta]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt])) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab]



OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt]).

Entre 296 artigos encontrados e selecionados para revisão, foram incluídos 119 estudos clínicos e revisões sistemáticas; e não foram considerados 71 artigos sobre doenças fora do escopo deste Protocolo, 52 revisões narrativas ou estudos opinativos, 40 estudos de ciência básica ou pré-clínica, 6 publicações com dados preliminares de estudos publicados na íntegra posteriormente, 4 estudos farmacoeconômicos não aplicáveis ao Brasil e 4 estudos descritivos de série de casos.

2. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa caracterizada pelo acúmulo excessivo de células mieloides de aparência normal. Ela ocorre com uma incidência anual de 1,0 a 1,5/100.000 habitantes, afetando principalmente adultos, entre 50 e 55 anos. No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia de LMC do adulto, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA-SUS, apontando para uma prevalência anual de cerca de 10.125 casos desta doença. É casuísticas brasileiras indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, com mediana de idade ao diagnóstico entre 40 e 46 anos [1-3].

Embora os sintomas iniciais possam incluir letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia ou esplenomegalia, em países mais desenvolvidos, 50% dos pacientes são assintomáticos e são diagnosticados como consequência de exames de sangue realizados por motivos não relacionados[2].

A identificação 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.

A LMC é caracterizada pela presença do cromossoma Philadelphia (Ph+) e do oncogene que o codifica, presentes na grande maioria das células mieloides e em alguns linfócitos. O cromossoma Ph+ resulta de uma translocação recíproca (9; 22)(q34; q11) que justapõe o oncogene *c-abl* (ABL1) no cromossoma 9, com o gene da região breakpoint cluster (BCR) no cromossoma 22, gerando o gene fusionado BCR-ABL1, que apresenta atividade citoplasmática aumentada de tirosinoquinase ABL1[4].

A história natural da LMC é classicamente compreendida em três fases[2,5]: Seguindo-se a uma fase crônica inicial e progressiva, com uma duração média de 4 a 5 anos, instala-se uma fase de transformação (acelerada) de duração variável, que antecede a fase terminal, denominada fase blástica (aguda).

A fase crônica é caracterizada por marcada hiperplasia medular e manutenção da capacidade de maturação das células mieloides, cujas manifestações no sangue periférico podem ser temporariamente controladas por quimioterapia com, por exemplo, bussulfano, hidroxiureia ou alfa-interferona, mas sem alterar a evolução natural da doença na maioria dos doentes[6-8]. Sendo uma das poucas neoplasias malignas desencadeadas por um oncogene único (BCRABL), a introdução na última década dos medicamentos inibidores de tirosinoquinases (ITQ), como os mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, permitiu melhor resultado terapêutico, com retardo duradouro na progressão da doença[2, 9,10]. A fase de transformação da LMC tem por característica a presença de uma das seguintes condições[2, 11]:

- Neutrofilia persistente ou em elevação;
- Esplenomegalia persistente ou crescente, em vigência de tratamento;
- Trombocitose persistente (acima de 1.000.000/mm³) em vigência de tratamento;
- Trombocitopenia persistente (abaixo de 100.000/mm³) e não relacionada ao tratamento;
- Evolução citogenética clonal em comparação ao cariótipo inicial, traduzida por aparecimento de novas anomalias cromossômicas (além da translocação cromossômica 9;22) ao exame de citogenética;
- Basofilia igual ou superior a 20% no sangue periférico; ou
- Contagem de blastos entre 10% e 19% no sangue periférico ou na medula óssea.

A fase blástica caracteriza-se pela verificação de pelo menos uma das seguintes características[2,11]:

- Presença de 20% ou mais de blastos no sangue periférico ou na medula óssea; ou
- Proliferação extramedular de células blásticas, podendo haver formação tumoral (cloroma).

A taxa atuarial de progressão para fase de transformação e crise blástica entre doentes com LMC em fase crônica tardia, tratados com mesilato de imatinibe após falha ao uso de interferona e citarabina, foi de 39% e 24% em seis anos, respectivamente. No entanto, em doentes com LMC na fase crônica que receberam mesilato de imatinibe como tratamento inicial, a taxa de progressão para fase de transformação ou fase blástica em 6 anos foi de apenas 7%, sendo observada taxa anual de progressão de 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5% e 0%, entre os anos 1 a 6, respectivamente[12,13].

A única alternativa terapêutica com possibilidade de cura para a LMC é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-AL), mas a morbidade e mortalidade associadas a este procedimento, assim como a eficácia e tolerância aos ITQ, resultaram em que a indicação preferencial do TCTH-AL passou a reservar-se para a falha ao tratamento medicamentoso da LMC em fase crônica ou de transformação, ou na reversão da fase blástica para uma destas.

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

C92.1 Leucemia mieloide crônica.

4. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

O diagnóstico de LMC requer a demonstração da presença de pelo menos um dos seguintes: cromossoma Philadelphia em exame citogenético; translocação t(9;22)(q34;q11) em leucócitos do sangue periférico ou da medula óssea - convencional ou por método molecular de hibridização in situ - ou produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico, por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) [2,14]. No entanto, nem sempre há associação entre achados da citogenética e expressão molecular do gene fusionado BCRABL1[15], pelo que a presença de umas das alterações citadas pode ser tomada como evidência de LMC, na presença de quadro clinicolaboratorial compatível, que pode incluir as seguintes características, com ou sem sintomas constitucionais:

- Leucocitose neutrofilica, com ou sem desvio à esquerda;
- Trombocitose;
- Medula óssea hiperclular, com hiperplasia granulocítica;
- Esplenomegalia.

A classificação da LMC adotada neste Protocolo é feita como proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) segundo características clínicas e laboratoriais em três fases[2]:

a) Fase Crônica:

- Proporção de blastos inferior a 10% na medula óssea ou no sangue periférico;
- Ausência de características de fase de transformação ou blástica.

b) Fase de transformação (uma das seguintes características):

- Leucocitose persistente ou em elevação ou esplenomegalia persistente ou crescente, na vigência do tratamento;
- Trombocitose persistente (acima de 1 milhão/mm³) e não controlada pelo tratamento;
- Trombocitopenia persistente (abaixo de 100 mil/mm³) e não relacionada ao tratamento;
- Basofilia no sangue periférico igual ou superior a 20%;
- Evolução clonal comparativamente ao cariótipo do diagnóstico; ou
- Presença de 10%-19% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico.

c) Fase Blástica (uma das seguintes características):

- Presença de blastos representando 20% ou mais das células nucleadas da medula óssea ou dos leucócitos do sangue periférico; ou
- Proliferação extramedular de blastos.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade acima de 19 ou mais anos; e
- Diagnóstico inequívoco de LMC.

NOTA: Doentes de LMC com menos de 19 anos devem ser incluídos no protocolo específico estabelecido pelo Ministério da Saúde.

6. CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de LMC devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou hospitais habilitados como exclusivos em hematologia, com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

7. TRATAMENTO

A LMC pode ser tratada com hidroxureia, alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e TCTH-AL.

O medicamento de eleição para o tratamento da LMC é o mesilato de imatinibe, ITQ que produz respostas citogenética e molecular mais expressivas e é mais bem tolerado do que a alfa- interferona[16-21], tendo sido incorporado no SUS em 2001. Outros medicamentos inibidores de tirosinoquinase, como o dasatinibe e o nilotinibe, são alternativas atuais à falha terapêutica ou intolerância ao imatinibe[22-25]. Tais medicamentos apresentam indicações e perfis próprios de toxicidade e que pode ser superada pela redução de dose com preservação da eficácia do tratamento[26-28].

Estudos retrospectivos, ensaios clínicos de fase II e dados preliminares de estudos comparativos entre o imatinibe e o dasatinibe ou o nilotinibe no tratamento inicial da LMC, com tempo mediano de seguimento de dois anos, mostram que estes medicamentos, se comparados ao imatinibe, produzem mais rapidamente resposta molecular, citogenética e hematológica[24,29-36]; uma comparação indireta sugeriu a mesma vantagem para o uso inicial do nilotinibe frente ao dasatinibe[37]. No entanto, a heterogeneidade na definição dos desfechos clínicos relevantes nesses estudos limita a validade externa e a comparabilidade entre os parâmetros de eficácia neles obtidos[38-40], não havendo demonstração de que o uso inicial de dasatinibe ou de nilotinibe resulte em menor taxa de progressão para fase blástica ou maior sobrevida global do que se empregados após uma falha terapêutica ao tratamento inicial com imatinibe - conduta utilizada na prática médica e preconizada neste Protocolo, mas não adotada como controle nos estudos com o dasatinibe ou o nilotinibe[31,35]; e o tempo de seguimento dos sujeitos da pesquisa é curto para avaliar se o uso inicial de dasatinibe ou nilotinibe pode promover menor risco de morte por LMC do que o uso do imatinibe.

O tratamento curativo da LMC é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-AL), não sendo recomendado o transplante de células-tronco hematopoéticas autólogas[41-44]. Recomenda-se realizar tipagem HLA dos pacientes para a busca de seus potenciais doadores, conforme os critérios vigentes do Sistema Nacional de Transplantes[44]. Na fase crônica, a taxa de sobrevida em 5 anos após TCTH-AL varia entre 25% e 70%, comparável



a observada com uso de imatinibe (88% em 5 anos)[40-41].

A experiência de serviços de referência nacionais com o TCTH-AL para LMC entre 1983-2003 mostrou que a sobrevida global, sobrevida livre de doença, mortalidade relacionada ao transplante e incidência de recaída foram 49%, 50%, 45% e 25%, respectivamente, e que a idade e o intervalo entre o diagnóstico e o transplante não influenciaram a eficácia do procedimento[48]. A indicação de TCTH-AL pode ser reservada para os casos de LMC em fase crônica com perda da resposta citogenética/molecular durante tratamento com alfa-interferona, imatinibe ou outro ITQ, ou em fase de transformação[43,49-51], mesmo que esta seja por reversão da fase blástica.

7.1 LINHAS TERAPÊUTICAS

O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, finalidade do tratamento e critérios objetivos de segurança e eficácia, consistindo em:

- Hidroxiureia, para citorredução temporária, em todas as fases da LMC;
- alfa-Interferona, para controle da doença na fase crônica, em doentes que permanecem em remissão com o uso deste fármaco, ou quando houver contra-indicação para uso de ITQ, como na gravidez, na falha terapêutica ao uso de ITQ e na impossibilidade ou contra-indicação de TCTH-AL;
- Imatinibe, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes sem tratamento prévio com inibidor de tirosinoquinases;
- Dasatinibe, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL;
- Nilotinibe, para controle da doença nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;
- Quimioterapia com outros antileucêmicos, quando houver falha terapêutica ou intolerância ao uso de inibidores de tirosinoquinases e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL.

O uso alternativo de um inibidor de tirosinoquinase após falha terapêutica anterior a dois fármacos desta mesma classe terapêutica pode induzir respostas de curta duração em alguns pacientes [108], cujo significado clínico não se encontra definido na literatura médica, não podendo, assim, ser protocolado como terapia de 3ª linha.

7.1.1- Hidroxiureia

O uso de hidroxiureia substituiu largamente o uso do bussulfano na obtenção de respostas clínicas e hematológicas transitórias.

Como não resulta em respostas citogenética ou molecular, hoje em dia pode ser empregada no tratamento da LMC com intuito de citorredução inicial ou de palição[52]:

Doses:

- LMC em todas as fases, para controle sanguíneo: Iniciar com 2g/dia por via interna (oral) e manter 1-2g/dia. Doses iniciais de 3 a 4g/dia podem ser usadas por períodos curtos, nos casos de doentes com leucometria muito elevada. A dose de manutenção é ajustada conforme a leucometria, devendo ser interrompida se o número de leucócitos estiver abaixo de 2.500/mm³ e o de plaquetas, de 100.000/mm³, voltando-se à dose de manutenção quando as contagens tenderem aos valores normais.

Toxicidade:

Além de mielossupressão, os eventos adversos associados ao uso de hidroxiureia incluem sintomas gastrintestinais (estomatite, náusea, vômito, diarreia e constipação) e dermatológicos (hiperpigmentação, erupção maculopapular, eritema periférico e facial, úlceras cutâneas, atrofia da pele e unhas, descamação cutânea e lesões similares à dermatomiosite).

7.1.2- alfa-Interferona

O tratamento com alfa-interferona é reservado para LMC em fase crônica, associada ou não à citarabina, quando o uso de ITQ for contra-indicado ou não houver evidência de resposta hematológica em até seis meses de uso. 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[53-66]. 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[67,68].

Doses:

- LMC em fase crônica: 5.000.000 UI/m²/dia (dose máxima de 9.000.000 UI/dia), via subcutânea, contínuo, podendo, ou não, ser associada à citarabina, 20 mg/m²/dia por via subcutânea durante 10 dias a cada mês[69]. Doses menores de alfa-interferona (2.500.000 UI/m²/dia ou 3.000.000 UI/m² durante 5 dias semanais) podem ser usadas, com maior tolerância e sem prejuízo para a eficácia do tratamento[70,71]. Este esquema visa a reduzir a granulocitopoese, e busca-se manter uma leucometria próxima a 2.500/mm³. No dia 1 de cada ciclo de citarabina, a leucometria deve ser superior a 2.000/mm³, a contagem de neutrófilos, maior que 1.500/mm³ e a plaquetometria, maior que 100.000/mm³. O uso de alfa-interferona peguillada não é recomendado, pois, apesar de ativo no tratamento da LMC, não resulta em eficácia (tempo para progressão ou sobrevida global) superior a alfa-interferona convencional[72,73].

- A dose máxima diária preconizada de alfa-interferona pode ser alcançada pela administração escalonada de doses crescentes, de acordo com o grau de tolerância apresentado pelo doente.

Toxicidade:

- Neutropenia ou úlceras orais persistentes devem motivar redução de dose.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Nota: O efeito antitumoral da alfa-interferona sobre o eixo leucemia-mielóide crônica (LMC) não ocorre com os inibidores de tirosinaquinase, imatinibe, dasatinibe e nilotinibe[74]. Estes, a despeito de resultarem em maiores taxas de resposta citogenética e molecular, devem ser usados continuamente, e a doença invariavelmente recai com a suspensão do medicamento[75]; não se conhece caso de LMC curado pelo uso de inibidores de tirosinaquinase.

7.1.3 - Mesilato de imatinibe (1ª linha)

Como já dito, o tratamento da LMC com Mesilato de Imatinibe é o de eleição, por resultar respostas citogenética e molecular mais expressivas e ser mais bem tolerado do que a alfa- interferona[16-21], sendo utilizado nas seguintes situações:

- Doentes recém-diagnosticados, sem tratamento prévio, inclusive candidatos a TCTH-AL enquanto aguardam a realização do transplante;
- Doentes em tratamento com outros medicamentos (alfainterferona isolada ou em associação com citarabina) que não atingiram resposta citogenética/molecular completa ou que não toleraram o tratamento com interferona (toxicidade clínica em grau 3 ou 4 e que perdure por mais de duas semanas);
- Doentes sem resposta hematológica ou com progressão hematológica durante o tratamento com alfa-interferona;
- Doentes que apresentam recidiva citogenética/molecular ou hematológica após TCTH-AL, quando a infusão de linfócitos do doador for inapropriada, impossível ou ineficaz; ou
- Doentes que evoluam para fase de transformação ou blástica durante o tratamento com alfa-interferona ou após TCTH-AL.

O mesilato de imatinibe deve ser iniciado o mais precocemente possível, na dose preconizada, após o diagnóstico de LMC ou após falha ao tratamento com interferona, havendo vantagem com o escalonamento de dose no caso de resposta terapêutica inicial inadequada [76-78]. A adesão ao tratamento e manutenção da intensidade de dose maior que 300 mg/dia são condições diretamente associadas à maior probabilidade de resposta citogenética/molecular e sobrevida livre de doença com imatinibe[79].

Doses:

- LMC em fase crônica: 400 mg/dia ao dia por via oral, em dose única, com água, independentemente do escore de risco, durante a maior refeição do dia[80,81]; escalonar para 600 mg/dia (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite), após três meses se houver uma resposta inadequada, perda da resposta anterior ou progressão da doença[76,77].
- LMC em fase de transformação ou em fase blástica: 600 mg/dia por via oral (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite), com água; escalonar para 800 mg/dia (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite) após quatro semanas, se houver boa tolerância, mas uma resposta inadequada[82]; interromper após três meses se não houver resposta.

Interação medicamentosa:

Apesar de que o uso do imatinibe associado a outros medicamentos em um estudo clínico não tenha resultado em variabilidade farmacocinética clinicamente relevante[83], o uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 (como a dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas) pode reduzir os níveis séricos de nilotinibe e deve ser evitado. O imatinibe é um inibidor de CYP3A4 e seu uso aumenta o nível sérico de substratos desta enzima, requerendo cautela no uso associado com alprazolam, bloqueadores dos canais de cálcio do tipo diidropiridina, ciclosporina, ergotamina, estatinas, fentanila, quinidina, sirolimo, tacrolimo e varfarina.

Doentes que necessitem de anticoagulação devem receber heparina ao invés de varfarina[84].

Toxicidade:

Os eventos adversos mais comumente associados ao imatinibe incluem edema periorbital ou de membros inferiores, náusea, vômito, mialgia, diarreia, erupção cutânea e hepatotoxicidade (elevação de enzimas hepáticas e insuficiência hepática).

Em caso de toxicidade não hematológica do imatinibe, a dose diária pode ser reduzida ao mínimo de 300mg/dia, pois doses abaixo desta não apresentam efeito terapêutico. Se o grau de toxicidade impõe a suspensão temporária do medicamento, pode-se, superado o efeito tóxico, reiniciá-lo com a dose diária mínima (300mg/dia) e, progressivamente, aumentá-la até a dose diária que o doente tolere, no limite da respectiva dose diária preconizada.

7.1.4 - Dasatinibe (2ª linha)

O dasatinibe pode ser empregado na falha terapêutica (após escalonamento de dose) ou intolerância ao mesilato de imatinibe, sendo usado exclusivamente com o nilotinibe como medicamentos de 2ª linha terapêutica.

Ficam, assim, as seguintes indicações do dasatinibe, como alternativa ao nilotinibe:

a) Doentes em fase crônica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- Ausência de resposta hematológica completa após três meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- Ausência de qualquer resposta citogenética após 06 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- Ausência de resposta citogenética parcial após 12 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- Ausência de resposta citogenética completa após 18 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- Perda de resposta hematológica ou citogenética com mesilato de imatinibe;
- Perda de resposta molecular; ou
- Progressão para fase de transformação ou fase blástica durante tratamento com mesilato de imatinibe.

b) Doentes em fase de transformação ou blástica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- Ausência de resposta hematológica completa ou citogenética completa/molecular completa com mesilato de imatinibe;
 - Perda de resposta hematológica ou citogenética/molecular com mesilato de imatinibe; ou
 - Progressão para fase blástica durante tratamento com mesilato de imatinibe.
- c) Doentes que apresentaram intolerância ao mesilato de imatinibe, evidenciada por uma das seguintes condições:
- Toxicidade não hematológica maior do que ou igual ao grau 3, que não responde ao tratamento sintomático ou redução temporária da dose; ou
 - Toxicidade hematológica grau 4, com uma duração superior a 7 dias.

Doses:

- LMC em fase crônica: 100 mg/dia por via oral, em dose única, pela manhã ou à noite, durante ou não uma das refeições[85,86]. Escalonar para 140 mg/dia após três meses, se houver uma resposta inadequada, perda da resposta anterior ou progressão da doença.

- LMC em fase de transformação ou na fase blástica: 140 mg/dia por via oral, em dose única, pela manhã ou à noite, durante ou não uma das refeições[87,88]. Escalonar para 180 mg ao dia após quatro semanas, se houver uma resposta inadequada; interromper após três meses se não houver resposta.

Interação medicamentosa:

O uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 pode reduzir os níveis séricos de dasatinibe e deve ser evitado (ex: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas); inibidores CYP3A4 (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e voriconazol) podem aumentar os níveis séricos do dasatinibe e devem ser evitados.

Toxicidade:

Os eventos adversos observados em 20% ou mais dos doentes tratados com dasatinibe por resistência ou intolerância ao mesilato de imatinibe incluem: dor musculoesquelética, cefaleia, infecção, diarreia, fadiga, erupção cutânea, dispnéia, artralgia, hemorragia, edema superficial, derrame pleural, dor abdominal e náusea. Segundo informação recente (Neil P. Shah, apresentação oral, abstract 8508, ASCO 2012), não publicada, os eventos adversos graves e a incidência observada nos estudos clínicos foram:

neutropenia (36,4%), plaquetopenia (23,6%), anemia (12,7%), hipofosfatemia (9,9%), infecção (6,1%), derrame pleural (5,3%), diarreia (4,3%), fadiga (4,3%), hemorragia (3,0%), dor musculoesquelética (3,0%), dor abdominal (2,5%) e dispnéia (2,4%).

Histórico de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, doenças autoimunes, sangramento gastrointestinal, uso de aspirina ou anticoagulantes implica em maior risco com uso do dasatinibe, medicamento associado à ocorrência de derrame pleural e pericárdico, sangramento e infecções[89-92].

7.1.5 - Nilotinibe (2ª linha)

O nilotinibe pode ser empregado na falha terapêutica ou intolerância ao mesilato de imatinibe, após escalonamento de dose[93], sendo usado exclusivamente com o dasatinibe como medicamentos de 2ª linha terapêutica.

O uso do nilotinibe para doentes com LMC em fase blástica, resistentes ou intolerantes ao mesilato de imatinibe, conta com estudo de fase II[94] e não pode ser recomendado até corroboração independente dos resultados de eficácia.

Ficam, assim, as seguintes indicações do nilotinibe, como alternativa ao dasatinibe:

a) Doentes em fase crônica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- Ausência de resposta hematológica completa após três meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- Ausência de qualquer resposta citogenética após 06 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- Ausência de resposta citogenética parcial após 12 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- Ausência de resposta citogenética completa após 18 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- Perda de resposta hematológica ou citogenética com mesilato de imatinibe;
- Perda de resposta molecular; ou
- Progressão para fase de transformação durante o tratamento com mesilato de imatinibe.

b) Doentes em fase de transformação que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- Ausência de resposta hematológica completa ou citogenética completa/molecular completa com mesilato de imatinibe; ou

- Perda de resposta hematológica ou citogenética/molecular com mesilato de imatinibe.

c) Doentes em fase crônica ou de transformação que apresentaram intolerância ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- Toxicidade não hematológica maior do que ou igual ao grau 3, que não responde ao tratamento sintomático ou redução temporária da dose; ou
- Toxicidade hematológica grau 4, com uma duração superior a 7 dias.

Doses:

- LMC em fase crônica: 400 mg, duas vezes ao dia, com intervalo de 12 horas entre as doses, por via oral, no mínimo de duas horas após a ingestão de algum alimento e aguardar pelo menos uma hora para se alimentar novamente; as cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água.

- LMC em fase de transformação: O mesmo que para a fase crônica

Interação medicamentosa:



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

O uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A4 pode reduzir os níveis séricos de nilotinibe e deve ser evitado (ex: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas); inibidores CYP3A4 (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e voriconazole) podem aumentar os níveis séricos do nilotinibe e devem ser evitados.

O nilotinibe prolonga o intervalo QT, pode produzir arritmias ventriculares e foi associado à ocorrência de morte súbita. Deve ser evitado em doentes com hipocalcemia, hipomagnesemia ou síndrome do QT longo.

Antes do início do tratamento e periodicamente devem ser monitorizados os níveis séricos de potássio e magnésio. Deve-se obter um eletrocardiograma basal, sete dias após o início do tratamento com nilotinibe após três meses iniciais e sempre que ocorrer modificação da dose ou quando clinicamente indicado durante o tratamento. Se ocorrer prolongamento do intervalo QT durante o tratamento (QTc maior que 0,48 segundos), as seguintes medidas precisam ser adotadas: 1) suspender o nilotinibe e avaliar níveis séricos de potássio e magnésio, corrigindo se forem subnormais; 2) avaliar se há uso concomitante de medicamentos inibidores CYP3A4; 3) reintroduzir o nilotinibe após duas semanas, na dose original, se o intervalo QTc for menor que 0,45 segundos, ou com dose reduzida para 400 mg/dia, se o intervalo QTc estiver entre 0,45 e 0,48 segundos; 4) caso o intervalo QTc esteja prolongado (maior que 0,48 segundos) mesmo com redução da dose, o nilotinibe deve ser permanentemente suspenso[95].

Toxicidade:

Os eventos adversos observados em 10% ou mais dos doentes tratados com nilotinibe incluem erupção cutânea, prurido, náusea, vômito, fadiga, cefaleia, constipação, diarreia e mialgia. Os eventos adversos graves mais comuns são relacionados à mielossupressão: anemia, neutropenia e trombocitopenia.

Antecedente de diabetes mellitus e pancreatite são contra-indicações relativas para o uso do nilotinibe, uma vez que este medicamento pode acarretar elevação dos níveis séricos de lipase, bilirrubinas e glicose.

7.1.6 - Outros quimioterápicos

Os esquemas quimioterápicos de doentes com LMC intolerantes ou com doença resistente aos inibidores de tirosinquinase devem ser selecionados segundo indicação ou não de TCTH-AL, capacidade funcional, condições clínicas e decisão do doente.

7.1.7 - Quadro resumo da quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto

| LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO - RESUMO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO | | | | | |
|--|----------|----------------|----------------------------------|---|---|
| FASE | LINHA | MEDICAMENTO | DOSE | | OBSERVAÇÃO |
| Toxias | NA | Hidroclorureia | Inicial | Manutenção | Para otorredução. Dose Inicial de 3-4g/dia se necessário, mas por curto tempo. |
| | | | 2g/dia | 1-2g/dia | |
| Crônica | 1a | Imatinibe | 400mg/dia | NA | Dose diária mínima de 300mg/dia emáxima de 600mg/dia. |
| | | Interferona | 5 milhões UI/m ² /dia | NA | Alternativa ao Imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia. |
| | 2a | Dasatinibe | 100mg/dia | NA | Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia. |
| | | Nilotinibe | 800mg/dia | NA | Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia. |
| 3a | Qualquer | NA | NA | Conduta da responsabilidade dohospital. | |
| Transformação (acelerada) | 1a | Imatinibe | 600mg/dia | NA | Dose diária mínima de 300mg/dia emáxima de 800mg/dia. |
| | | Dasatinibe | 140mg/dia | NA | Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia. |
| | 2a | Dasatinibe | 140mg/dia | NA | Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia. |
| | | Nilotinibe | 800mg/dia | NA | Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia. |
| 3a | Qualquer | NA | NA | Conduta da responsabilidade dohospital. | |
| Blástica (aguda) | 1a | Imatinibe | 600mg/dia | NA | Dose diária mínima de 300mg/dia emáxima de 800mg/dia. |
| | 2a | Dasatinibe | 140mg/dia | NA | Dose máxima de 140mg/dia. |
| | 3a | Qualquer | NA | NA | Conduta da responsabilidade do hospital. |

NA = não se aplica

8. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

8.1. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A compreensão da fisiopatologia da LMC e o aperfeiçoamento dos meios diagnósticos introduziram novos conceitos no monitoramento dos doentes tratados de LMC - resposta clínica, hematológica, resposta citogenética e resposta molecular - assim definidos:

Resposta Hematológica:

- Normalização das contagens celulares com leucócitos abaixo de 10.000/mm³;



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- Basofilia inferior a 5% no sangue periférico;
- Plaquetometria abaixo de 450.000/mm³;
- Ausência de células imaturas (a partir de mielócitos) no sangue periférico.

Resposta Citogenética (em um mínimo de 20 metáfases):

- Completa: Ausência do cromossoma Philadelphia;
- Parcial: 1%-35% de metáfases com cromossoma Philadelphia;
- Menor: 36%-65% de metáfases com cromossoma Philadelphia;
- Mínima: 66%-95% de metáfases com cromossoma Philadelphia;
- Ausente: mais de 95% de metáfases com cromossoma Philadelphia.

Resposta Molecular (PCR quantitativo em sangue periférico):

- Completa: transcrito BCR-ABL indetectável;
- Maior: redução da quantificação dos transcritos igual ou superior a 3 log, conforme Escala Internacional de mRNA do BCR-ABL (BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%);
- Incompleta: relação BCR-ABL/ABL superior a 0,1%.

Os resultados terapêuticos devem ser avaliados pelos critérios de resposta hematológica e resposta citogenética/molecular[96,97]. O tratamento visa à obtenção de resposta ótima, caracterizada:

- Resposta hematológica completa, em três meses;
- Resposta citogenética menor (até 65% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 03 meses;
- Resposta citogenética parcial (até 35% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 06 meses;
- Resposta citogenética completa (ausência de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 12 meses;
- Resposta molecular maior (relação BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%), em 18 meses.

São critérios de falha terapêutica:

- Ausência de resposta hematológica completa, em três meses;
- Ausência de resposta citogenética (acima de 95% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 06 meses;
- Ausência de resposta citogenética parcial (acima de 35% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 12 meses;
- Ausência de resposta citogenética completa (presença de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 18 meses; ou
- Quando houver perda da resposta hematológica completa ou de resposta citogenética completa/molecular completa obtida anteriormente.

Os seguintes exames devem ser realizados para monitoramento:

- Exame clínico do baço, linfonodos e manifestações sugestivas de cloroma: ao diagnóstico e a cada retorno ao médico.
- Hemograma: ao diagnóstico e a cada 15 dias até obtenção e confirmação de resposta clínica e hematológica completa. A partir deste ponto, a cada três meses ou em intervalos menores, a critério médico.
- Função hepática (ALT/TGP, AST/TGO, bilirubinas totais e frações): ao diagnóstico, a cada 15 dias no primeiro mês e uma vez nos segundo e terceiro meses de tratamento. Após o terceiro mês de tratamento, trimestralmente ou em intervalos menores, se necessário.
- Mielograma e exame de citogenética: ao diagnóstico, aos três meses e aos seis meses de tratamento, e a cada seis meses até a resposta citogenética completa ser obtida e confirmada. Daí então a cada 12 meses, principalmente nos casos em que a monitoração molecular não for possível. Sempre deve ser realizada nos casos de alterações inesperadas nos índices hematimétricos e nas suspeitas clínicas de falha ao tratamento. Até a obtenção e a confirmação de resposta citogenética completa, deve ser feita por meio de exame de citogenética clássica em amostras de medula óssea. Após obtenção de resposta citogenética completa, pode ser feita, preferencialmente, por citogenética clássica em amostras de medula óssea ou, nos casos em que uma amostra de medula óssea não for possível, por técnica de hibridização fluorescente in situ em amostras de sangue periférico.
- Exame molecular (quantificação dos transcritos BCR-ABL1 por RT-PCR): a cada três meses após resposta citogenética completa obtida e confirmada. Após a obtenção e a confirmação de resposta molecular maior, pode ser realizado a cada seis meses. Realizar em amostras de sangue periférico.

As técnicas de hibridização fluorescente in situ podem ser usadas para monitorar resposta clínica e hematológica (resposta completa: até 10% células marcadas) ou resposta citogenética (resposta completa: até 1% de células marcadas), mas a sensibilidade do método não permite avaliar se houve resposta molecular maior[98].

Mutações no domínio quinase do BCR-ABL podem ser identificadas em 50% a 90% dos doentes com LMC resistente ao imatinibe[99], mas também em doentes que se encontram em resposta citogenética completa ao tratamento[100]. Ensaio in vitro sugerem menor sensibilidade ao nilotinibe para as mutações E255K/V, Y253H ou F359C/V e menor sensibilidade ao dasatinibe com as mutações F317L ou V299L; a mutação T315I está presente em 4% a 15% dos casos de LMC resistentes ao imatinibe e pode conferir resistência ao dasatinibe e ao nilotinibe[14]. No entanto, a presença de mutação não é condição suficiente ou necessária para a ocorrência de resistência clínica aos inibidores de tirosinoquinase[101-104], havendo mecanismos fisiopatológicos ainda não totalmente elucidados, envolvidos na falha terapêutica ao imatinibe[105,106]. Assim, a despeito da opinião provisória de especialistas[4,107], até que estudos clínicos prospectivos demonstrem a utilidade prática do sequenciamento genético no planejamento terapêutico de doentes com LMC, não se recomenda a pesquisa de mutação BCR-ABL para uso rotineiro no acompanhamento ou seleção do tratamento desses doentes.

8.2. Critérios de mudança ou interrupção do tratamento

- Resposta sub-ótima:



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Quando na avaliação da resposta terapêutica não for caracterizada resposta ótima, mas não houver critério para rima terapêutica, considera-se resposta sub-ótima ao tratamento. Nestes casos, não há necessidade absoluta de modificação imediata da linha terapêutica, podendo haver escalonamento de dose nos doentes em uso de imatinibe.

b) Falha terapêutica:

O tratamento medicamentoso deve ser modificado sempre que constatada falha terapêutica[97], pela ocorrência de um dos critérios descritos anteriormente, observando-se as seguintes etapas:

- Nos doentes com LMC em fase crônica recebendo alfa-interferona, interromper e iniciar mesilato de imatinibe;
- Nos doentes com LMC em qualquer fase recebendo mesilato de imatinibe, escalonar a dose deste medicamento;
- Nos doentes com LMC em fase crônica ou de transformação recebendo mesilato de imatinibe em dose escalonada, interromper e iniciar dasatinibe ou nilotinibe, na dose recomendada;
- Nos doentes com LMC em fase crônica ou de transformação recebendo dasatinibe ou nilotinibe, interromper e iniciar terapia de terceira linha conforme conduta hospitalar;
- Nos doentes com LMC em fase blástica recebendo mesilato de imatinibe em dose escalonada, interromper e iniciar dasatinibe, na dose recomendada;
- Nos doentes com LMC em fase blástica recebendo dasatinibe, interromper e iniciar terapia de terceira linha conforme conduta hospitalar.

Embora estudos retrospectivos de séries de casos mostrem que o dasatinibe ou o nilotinibe possam ter aplicação clínica após falha terapêutica ao tratamento com imatinibe e a um destes outros dois medicamentos [88, 108], não há evidência científica suficiente (estudos de fase II, estudo de fase III ou meta-análise de estudos de eficácia) para recomendar o uso do nilotinibe ou do dasatinibe para doentes que apresentem falha terapêutica ao uso de um destes fármacos.

c) Toxicidade:

Neutropenia grau 3-4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional (neutrófilos abaixo de 1.000/mm³):

- Mesilato de imatinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que 1.500/mm³ e reiniciar com dose de 400 mg. Se houver recorrência da neutropenia grau 3-4, interromper e reiniciar com dose de 300 mg.
- Dasatinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que 1.000/mm³. Na LMC em fase crônica, se a recuperação ocorrer em uma semana, reintroduzir na dose de 100 mg/dia; se ocorrer em mais de uma semana, reintroduzir na dose de 80 mg/dia. Na LMC em fase de transformação ou na fase blástica, se ocorrer nas seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea menor que 10% e menos que 5% de blastos, reintroduzir na dose de 140 mg/dia para o primeiro episódio, 100 mg/dia para o segundo episódio e 80 mg/dia para o terceiro episódio; se ocorrer após as seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea maior que 10% e com mais que 5% de blastos, interromper permanentemente o dasatinibe.
- Nilotinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que 1.000/mm³; se a recuperação ocorrer em duas semanas, reintroduzir na dose recomendada; se ocorrer em mais de duas semanas, reintroduzir com dose de 400 mg/dia.

Trombocitopenia grau 3-4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional (plaquetas abaixo de 50.000/uL):

- Mesilato de imatinibe: interromper até plaquetometria maior que 75.000/mm³ e reiniciar com dose de 400 mg. Se houver recorrência da trombocitopenia grau 3-4, interromper e reiniciar com dose de 300 mg.
- Dasatinibe: interromper até plaquetometria maior que 50.000/mm³. Se o primeiro episódio ocorrer nos primeiros dois meses de tratamento, reintroduzir na dose de 100 mg/dia; se ocorrer após o segundo mês ou se tratar do segundo episódio de trombocitopenia grau 3-4, reintroduzir na dose de 80 mg/dia. Em doentes com LMC em fase de transformação ou em fase blástica, interromper até plaquetometria maior que 20.000/mm³; se ocorrer nas seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea menor que 10% e menos que 5% de blastos, reintroduzir na dose de 140 mg/dia para o primeiro episódio, 100 mg/dia para o segundo episódio e 80 mg/dia para o terceiro episódio; se ocorrer após as seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea maior que 10% e com mais que 5% de blastos, interromper permanentemente o dasatinibe.
- Nilotinibe: interromper até plaquetometria maior que 50.000/mm³; se a recuperação ocorrer em duas semanas, reintroduzir na dose recomendada; se ocorrer em mais de duas semanas, reintroduzir com dose de 400 mg/dia.

Havendo novo episódio de trombocitopenia após redução de dose, ou sangramento, a continuidade do tratamento com o medicamento fica a critério médico.

Toxicidade não hematológica:

- Hepatotxicidade [bilirrubinas 3 vezes acima do limite superior normal (LSN) ou AST ou ALT 5 vezes acima do LSN]: suspender o medicamento até bilirrubinas 1,5 vez abaixo do LSN e AST e ALT 2,5 abaixo do LSN e reintroduzir com redução de dose (mesilato de imatinibe: 300 mg/dia, LMC fase crônica e 400 mg/dia, LMC fase de transformação ou blástica; nilotinibe: LMC em qualquer fase, 400 mg/dia). Não há orientação segura para uso do dasatinibe ou do nilotinibe na vigência de disfunção hepática.
- Elevação de lipase ou amilase acima de 2 vezes o LSN: suspender o nilotinibe e reintroduzi-lo com dose reduzida (LMC em fase crônica: 300 mg/dia; LMC em fase de transformação: 400 mg/dia), quando os níveis de lipase e amilase forem iguais ou menores que 1,5 LSN.
- Outra toxicidade não hematológica grau 3 ou 4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional: interrupção definitiva do tratamento em curso e mudança do esquema terapêutico.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod (UMS), evidência de má adesão ao tratamento ou agravamento de comorbidade devem motivar avaliação multiprofissional do doente e decisão compartilhada sobre a continuidade ou interrupção do tratamento.

9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento da LMC é contínuo e não é recomendada a tentativa de suspensão definitiva do tratamento com ITQ, mesmo obtida resposta citogenética completa/molecular completa de longa duração.

Orientações sobre cuidados pós-tratamento aplicam-se aos pacientes em remissão completa da doença, após TCTHAL[45,109,110]. A natureza dos cuidados vai depender de fatores individuais, devendo ser indicada uma rotina de retorno ao hospital para consultas ambulatoriais frequentes nas semanas e meses seguintes ao término do tratamento.

A equipe médica fornecerá instruções específicas ao acompanhamento diário do doente, incluindo:

- necessidade de uso de medicamentos para controle sintomático;
- informações sobre o reconhecimento e a prevenção de infecções;
- manifestações de anemia, que pode requerer tratamento medicamentoso ou transfusões de hemácias;
- efeitos adversos de longo prazo dos esquemas de condicionamento para TCTH-AL, como catarata, infertilidade e câncer secundário; manifestações da doença crônica do enxerto versus hospedeiro, que pode afetar o fígado, pele ou o trato digestivo; e efeitos adversos de longo prazo de medicamentos utilizados para o tratamento de complicações do transplante;
- manifestações de síndrome metabólica, condição clínica cujo risco está aumentado entre sobreviventes de LMC.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com 19 ou mais anos e diagnóstico de leucemia mieloide crônica 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/acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, 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 decrescente - primeira linha maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. 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 - O mesilato de imatinibe (para uso em 1ª linha), padronizado neste Protocolo, é, hoje, adquirido pelo Ministério e fornecido pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por estes, 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. Assim, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de outros medicamentos contra a leucemia mieloide crônica, observando o presente Protocolo, que eles, livremente, padronizem, adquiram e forneçam, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento, inclusive aqueles de 1ª linha terapêutica, compatíveis com o mesilato de imatinibe, seja o hospital público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos se encontram na tabela do SUS e são autorizados por APAC para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica do adulto:

| CÓDIGO | DESCRIÇÃO |
|----------------|---|
| 03.04.03.007-4 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica - Qualquer Fase - Controle Sangüíneo |
| 03.04.03.011-2 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica - 1ª Linha |
| 03.04.03.022-8 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica - 2ª Linha |
| 03.04.03.012-0 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica - 3ª Linha |
| 03.04.03.015-5 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação - 1ª Linha |
| 03.04.03.014-7 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação - 2ª Linha |



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

| | |
|----------------|--|
| 03.04.03.013-9 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação - 3ª Linha |
| 03.04.03.009-0 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica - 1ª Linha |
| 03.04.03.009-2 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica - 2ª Linha |
| 03.04.03.010-4 | Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica - 3ª Linha |

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

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

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Bortolheiro TC, Chiattoni CS. Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(Suppl.1):3-7.
- 2 - Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, S. JE, A. PS, H. S, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4a. ed. Lyon: IARC 2008.
- 3 - de Campos MG, Arantes Ade M, de Oliveira JS, Chauffaille Mde L. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. Leuk Res. 2010 Apr;34(4):542-4.
- 4 - ABHH, SBP, SBP. Leucemia mieloide crônica. In: de Souza CA, Pagnano KBB, Bendit I, Conchon M, Freitas CMBM, Coelho AM, et al., eds. Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB/CFM 2012.
- 5 - Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Condutas do INCA - Leucemia Mieloide Crônica. Rev Bras Cancerologia. 2003;49(1):5-8.
- 6 - Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. Blood. 1993 Jul 15;82(2):398-407.
- 7 - Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. Blood. 1994 Dec 15;84(12):4064-77.
- 8 - ICSGCM. A prospective comparison of alpha-IFN and conventional chemotherapy in Ph+ chronic myeloid leukemia. Clinical and cytogenetic results at 2 years in 322 patients. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Haematologica. 1992 May-Jun;77(3):204-14.
- 9 - Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
- 10 - Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalha K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
- 11 - Xu Y, Wahner AE, Nguyen PL. Progression of chronic myeloid leukemia to blast crisis during treatment with imatinib mesylate. Arch Pathol Lab Med. 2004 Sep;128(9):980-5.
- 12 - Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years of response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. Blood. 2008 Feb 1;111(3):1039-43.
- 13 - Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2009 Jun;23(6):1054-61.
- 14 - Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D, Dong H, Elenitoba-Johnson K, Press R, et al. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn. 2009 Jan;11(1):4-11.
- 15 - Keating A, Wang XH, Laraya P. Variable transcription of BCR-ABL by Ph+ cells arising from hematopoietic progenitors in chronic myeloid leukemia. Blood. 1994 Apr 1;83(7):1744-9.
- 16 - Branford S, Rudzki Z, Harper A, Grigg A, Taylor K, Durrant S, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Leukemia. 2003 Dec;17(12):2401-9.
- 17 - Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. J Clin Oncol. 2003 Jun 1;21(11):2138-46.
- 18 - Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003 Oct 9;349(15):1423-32.
- 19 - Muller MC, Gattermann N, Lahaye T, Deininger MW, Berndt A, Fruehauf S, et al. Dynamics of BCR-ABL mRNA expression in first-line therapy of chronic myelogenous leukemia patients with imatinib or interferon alpha/ara-C. Leukemia. 2003 Dec;17(12):2392-400.
- 20 - O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003 Mar 13;348(11):994-1004.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA

- 21 - Cortes J, De Souza C, Ayala-Sanchez M, Benoit I, Best-Aguiera C, Enrico A, et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America: a study by the Latin American Leukemia Net (LALNET). *Cancer*. 2010 Nov 1;118(21):4991-5000.
- 22 - Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlag N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5143-50.
- 23 - Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlag N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4138-47.
- 24 - Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):4933-8.
- 25 - Abbott BL. Dasatinib: from treatment of imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia to treatment of patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Clin Ther*. 2012 Feb;34(2):272-81.
- 26 - Santos FP, Kantarjian H, Fava C, O'Brien S, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Clinical impact of dose reductions and interruptions of second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(3):303-12.
- 27 - Breccia M, Tiribelli M, Alimena G. Tyrosine kinase inhibitors for elderly chronic myeloid leukemia patients: A systematic review of efficacy and safety data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Oct;84(1):93-100.
- 28 - Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M, Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2012 Feb;28(2):213-9.
- 29 - 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 Jan 20;28(3):398-404.
- 30 - 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 Jun 17;362(24):2260-70.
- 31 - Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
- 32 - Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4541-6; quiz 759.
- 33 - Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4260-5.
- 34 - Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumur I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med*. 2012;3:51-76.
- 35 - Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012 Feb 2;119(5):1123-9.
- 36 - Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Aug 28.
- 37 - Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, Parikh K, Kantor E, Guo A, et al. Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jun;27(6):1263-71.
- 38 - Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Shan J, Ravandi F, Kadia T, et al. Impact of treatment end point definitions on perceived differences in long-term outcome with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10;29(23):3173-8.
- 39 - Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 Oct;26(10):2172-5.
- 40 - Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, Moxham T, Liu Z, Pitt M, et al. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2012;16(22):1-410.
- 41 - Collaboration CAT. Autologous stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of six randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2007 Feb;33(1):39-47.
- 42 - Gale RP, Hehlmann R, Zhang MJ, Hasford J, Goldman JM, Heimpel H, et al. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1998 Mar 1;91(5):1810-9.
- 43 - Hehlmann R, Hochhaus A, Kolb HJ, Hasford J, Gratwohl A, Heimpel H, et al. Interferon-alpha before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. *Blood*. 1999 Dec 1;94(11):3668-77.
- 44 - BRASIL, Ministério da Saúde. Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Portaria GM/MS N° 2.600, de 21 de outubro de 2009.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- 40 - Keiter E, Greinix H I, Kell F, Brugger S, Rabitsch W, Schrueniger A, et al. Long-term follow-up of patients after related and unrelated-donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol.* 1999 Nov;78(11):507-13.
- 46 - Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood.* 1999 Sep 1;94(5):1517-36.
- 47 - Olsson-Stromberg U, Simonsson B, Ahlgren T, Bjorkholm M, Carlsson K, Gahrton G, et al. Comparison of busulfan, hydroxyurea and allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in chronic myeloid leukaemia: BMT prolongs survival. *Hematol J.* 2004;5(6):462-6.
- 48 - de Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulle FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica.* 2005 Feb;90(2):232-7.
- 49 - Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, Giralt S, Andersson BS, Giles F, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. *Cancer.* 2007 Jul 15;110(2):340-4.
- 50 - Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer.* 2007 Apr 15;109(8):1556-60.
- 51 - Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood.* 2010 Mar 11;115(10):1880-5.
- 52 - CMLTCG. Hydroxyurea versus busulfan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):573-8.
- 53 - Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. *Lancet.* 1995 Jun 3;345(8962):1392-7.
- 54 - Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood.* 1995 Aug 1;86(3):906-16.
- 55 - BCSG. Low-dose interferon-alpha 2b combined with hydroxyurea versus hydroxyurea alone for chronic myelogenous leukemia. The Benelux CML Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 1996 May;17 Suppl 3:S19-20.
- 56 - Hehlmann R, Heimpel H, Hossfeld DK, Hasford J, Kolb HJ, Loffler H, et al. Randomized study of the combination of hydroxyurea and interferon alpha versus hydroxyurea monotherapy during the chronic phase of chronic myelogenous leukemia (CML Study II). The German CML Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 1996 May;17 Suppl 3:S21-4.
- 57 - Shepherd PC, Richards SM, Allan NC. Progress with interferon in CML--results of the MRC UK CML III study. *Bone Marrow Transplant.* 1996 May;17 Suppl 3:S15-8.
- 58 - CMLTCG. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Nov 5;89(21):1616-20.
- 59 - BCSG. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low-dose interferon-alpha 2b for chronic myeloid leukemia. The Benelux CML Study Group. *Blood.* 1998 Apr 15;91(8):2713-21.
- 60 - Ohnishi K, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, Dohy H, et al. A long term follow-up of a randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for chronic myelogenous leukemia. The Kouseisho Leukemia Study Group. *Leuk Res.* 1998 Sep;22(9):779-86.
- 61 - 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 Apr;37(3-4):367-77.
- 62 - Tothova E, Fricova M, Kafkova A, Stecova N, Guman T, Raffac S, et al. Hematological and cytogenetic response of interferon alpha 2b alone and combined interferon alpha plus cytarabine as a first-line treatment in chronic myeloid leukemia. *Neoplasma.* 2000;47(2):125-8.
- 63 - Tothova E, Fricova M, Stecova N, Svorcova E, Guman T, Raffac S, et al. [The 6M 12M trial--study of the effectiveness and tolerance of treatment in chronic myeloid leukaemia with a combination of interferon alfa and cytarabine]. *Vnitr Lek.* 2000 Jul;46(7):391-4.
- 64 - Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G, et al. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2002 Mar 1;99(5):1527-35.
- 65 - Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Hochhaus A, Metzgeroth G, Maywald O, et al. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia.* 2003 Aug;17(8):1529-37.
- 66 - Kuhr T, Burgstaller S, Apfelbeck U, Linkesch W, Seewann H, Fridrik M, et al. A randomized study comparing interferon (IFN alpha) plus low-dose cytarabine and interferon plus hydroxyurea (HU) in early chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML). *Leuk Res.* 2003 May;27(5):405-11.
- 67 - Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, Heimpel H, Heinze B, Schmeil A, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia - prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia.* 2003 Dec;17(12):2444-53.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- 68 - Buescine G, Freund M, Henimann K, Georgii A, Ganser A, Hecker H, et al. Treatment intensity significantly influencing fibrosis in bone marrow independently of the cytogenetic response: meta-analysis of the long-term results from two prospective controlled trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004 Sep;18(9):1460-7.
- 69 - Deenik W, van der Holt B, Verhoef GE, Schattenberg AV, Verdonck LF, Daenen SM, et al. High-vs low-dose cytarabine combined with interferon alpha in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. A prospective randomized phase III study. *Ann Hematol*. 2007 Feb;86(2):117-25.
- 70 - Penarrubia MJ, Odriozola J, Gonzalez C, Massague I, Miguel A, Gonzalez San Miguel JD, et al. A randomized study of intermediate as compared with high doses of interferon-alpha for chronic myeloid leukemia: no differences in cytogenetic responses. *Ann Hematol*. 2003 Dec;82(12):750-8.
- 71 - Kluin-Nelemans HC, Buck G, le Cessie S, Richards S, Beverloo HB, Falkenburg JH, et al. Randomized comparison of low-dose versus high-dose interferon-alpha in chronic myeloid leukemia: prospective collaboration of 3 joint trials by the MRC and HOVON groups. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4408-15.
- 72 - Michallet M, Maloisel F, Delain M, Hellmann A, Rosas A, Silver RT, 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 Feb;18(2):309-15.
- 73 - 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-naive, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007 Mar;48(3):497-505.
- 74 - Chomel JC, Turhan AG. Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy. *Oncotarget*. 2011 Sep;2(9):713-27.
- 75 - Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest*. 2010 Jul;120(7):2254-64.
- 76 - Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, O'Brien SG, Mone M, Rudoltz M, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):551-60.
- 77 - Petzer AL, Wolf D, Fong D, Lion T, Dyagil I, Masliak Z, et al. High-dose imatinib improves cytogenetic and molecular remissions in patients with pretreated Philadelphia-positive, BCRABL-positive chronic phase chronic myeloid leukemia: first results from the randomized CELSG phase III CML 11 "ISTAHIT" study. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):908-13.
- 78 - Breccia M, Alimena G. The current role of high-dose imatinib in chronic myeloid leukemia patients, newly diagnosed or resistant to standard dose. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Sep;12(13):2075-87.
- 79 - Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2381-8.
- 80 - Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, Haznedaroglu I, Porkka K, Abruzzese E, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood*. 2009 May 7;113(19):4497-504.
- 81 - Gafter-Gvili A, Leader A, Gurion R, Vidal L, Ram R, Shacham-Abulafia A, et al. High-dose imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients--systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2011 Aug;86(8):657-62.
- 82 - Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1634-42.
- 83 - Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;60(1):35-44.
- 84 - Yin OQ, Gallagher N, Fischer D, Zhao L, Zhou W, Leroy E, et al. Effects of nilotinib on single-dose warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics: a randomized, single-blind, two-period crossover study in healthy subjects. *Clin Drug Investig*. 2011;31(3):169-79.
- 85 - Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorshaci-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3204-12.
- 86 - Latagliata R, Breccia M, Castagnetti F, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, et al. Dasatinib is safe and effective in unselected chronic myeloid leukaemia elderly patients resistant/intolerant to imatinib. *Leuk Res*. 2011 Sep;35(9):1164-9.
- 87 - Li J, Xu G, Yu S, He L, Guo L. Dasatinib treatment for imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukaemia. *J Int Med Res*. 2011;39(2):337-47.
- 88 - Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3852-61.
- 89 - de Lavallade H, Punjalingam S, Milojkovic D, Bua M, Khorashad JS, Gabriel IH, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br J Haematol*. 2008 May;141(5):745-7.
- 90 - Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Vidal-Senmache G, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer*. 2009 Jun 1;115(11):2482-90.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- 91 - Sillaber U, Hermann H, Bennett K, Kix U, Baumgartner C, Bonm A, et al. Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily. *Eur J Clin Invest*. 2009 Dec;39(12):1098-109.
- 92 - Breccia M, Latagliata R, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, Castagnetti F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica*. 2011 Oct;96(10):1457-61.
- 93 - Tanaka C, Yin OQ, Sethuraman V, Smith T, Wang X, Grouss K, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Feb;87(2):197-203.
- 94 - Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Mahon FX, Blakesley RE, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia*. 2012 May;26(5):959-62.
- 95 - Etienne G, Milpied B, Rea D, Rigal-Huguet F, Tulliez M, Nicolini FE. [Guidelines for the management of nilotinib (Tasigna)-induced side effects in chronic myelogenous leukemia: recommendations of French Intergroup of CML (Fi-LMC group)]. *Bull Cancer*. 2010 Aug;97(8):997-1009.
- 96 - Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006 Sep 15;108(8):1809-20.
- 97 - Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Soverini S. Response definitions and European LeukemiaNet Management recommendations. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Sep;22(3):331-41.
- 98 - Buno I, Wyatt WA, Zinsmeister AR, Dietz-Band J, Silver RT, Dewald GW. A special fluorescent in situ hybridization technique to study peripheral blood and assess the effectiveness of interferon therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2315-21.
- 99 - Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, O'Brien S, Tam C, Koller C, et al. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCRABL kinase domain mutations. *Blood*. 2009 Sep 3;114(10):2037-43.
- 100 - Chu S, Xu H, Shah NP, Snyder DS, Forman SJ, Sawyers CL, et al. Detection of BCR-ABL kinase mutations in CD34+ cells from chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission on imatinib mesylate treatment. *Blood*. 2005 Mar 1;105(5):2093-8.
- 101 - Corbin AS, La Rosee P, Stoffregen EP, Druker BJ, Deininger MW. Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4611-4.
- 102 - Willis SG, Lange T, Demehri S, Otto S, Crossman L, Niederwieser D, et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naïve patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood*. 2005 Sep 15;106(8):2128-37.
- 103 - Khorashad JS, Anand M, Marin D, Saunders S, Al-Jabary T, Iqbal A, et al. The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib. *Leukemia*. 2006 Apr;20(4):658-63.
- 104 - Sherbenou DW, Wong MJ, Humayun A, McGreevey LS, Harrell P, Yang R, et al. Mutations of the BCR-ABL-kinase domain occur in a minority of patients with stable complete cytogenetic response to imatinib. *Leukemia*. 2007 Mar;21(3):489-93.
- 105 - Mahon FX, Belloc F, Lagarde V, Chollet C, Moreau-Gaudry F, Reiffers J, et al. MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood*. 2003 Mar 15;101(6):2368-73.
- 106 - Zhang WW, Cortes JE, Yao H, Zhang L, Reddy NG, Jabbour E, et al. Predictors of primary imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia are distinct from those in secondary imatinib resistance. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3642-9.
- 107 - Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1208-15.
- 108 - Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):497-9.
- 109 - van Waas M, Neggens SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Apr;32(3):171-9.
- 110 - Jung HS, Myung SK, Kim BS, Seo HG. Metabolic syndrome in adult cancer survivors: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Feb;95(2):275-82.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Hidroxiureia

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de HIDROXIUREIA para o tratamento da LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico

_____ (nome do médico que prescreve).

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

- diminuição temporária das contagens de glóbulos brancos no sangue;

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
Centro de Documentação
cid@saude.sp.gov.br



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- menor temporária da qualidade de vida.

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

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de hidroxiureia na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com hidroxiureia;

- a hidroxiureia é excretada no leite humano. Pelo o potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;

- efeitos adversos da hidroxiureia - depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia); estomatite, anorexia, náusea, vômitos, diarreia e constipação; erupções maculopapulares, eritema facial e periférico, ulceração da pele, hiperpigmentação, eritema, atrofia da pele e unhas, descamação, pápulas violáceas e alopecia em alguns pacientes após vários anos de terapia de manutenção diária (longa duração) com a hidroxiureia; câncer de pele tem sido raramente observado; letargia, raros casos de cefaleia, tontura, desorientação, alucinações e convulsões; elevação dos níveis séricos de ácido úrico, ureia e creatinina; Febre, calafrios, mal-estar, astenia e elevação de enzimas hepáticas; raramente pode ocorrer reações pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos, fibrose e dispneia).

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

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

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

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

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

alfa- Interferona

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de INTERFERONA ALFA para o tratamento da LEUCEMIA MIÉLOIDE CRÔNICA.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico

_____ (nome do médico que prescreve).

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

- diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;

- chance de controle da doença por longo prazo.

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

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de interferona alfa na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico. No entanto, o interferona alfa pode ser a opção mais segura de tratamento caso ocorra gravidez,

em comparação com os medicamentos antineoplásicos alternativos.

- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com interferona alfa;

- não existe dados sobre a excreção do interferona alfa no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e pelo o potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;

- efeitos adversos do interferona alfa - Sintomas gerais: a maioria dos pacientes apresenta sintomas semelhantes aos de gripe, tais como: fadiga, febre, calafrios, anorexia, mialgia, cefaleia, artralgias e sudorese. Estes sintomas são geralmente reduzidos ou eliminados pelo uso do paracetamol e tendem a diminuir com a continuação do tratamento, embora esta possa levar à letargia, fraqueza e fadiga. Trato gastrointestinal: anorexia, náuseas, vômitos, alterações do paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dor abdominal leve a moderada, constipação, flatulência; foram relatados casos isolados

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Centro de Documentação

cd@saude.sp.gov.br



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

de reativação de úlcera péptica e sangramento gastrointestinal sem risco de vida para o paciente; alterações das funções hepáticas, caracterizadas por elevação de transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase lática e bilirrubina. Sistema nervoso: parestesia, tontura, vertigem, distúrbios visuais, diminuição da capacidade mental, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios de comportamento, como ansiedade e nervosismo, e distúrbios do sono; complicações raras incluem comportamento suicida, sonolência profunda, convulsões, coma, reações adversas cerebrovasculares, impotência transitória e retinopatia isquêmica. Sistemas cardiovascular e pulmonar: episódios de hipotensão e hipertensivos passageiros, edema, cianose, arritmias, palpitações e dor no peito; tosse e dispnéia de caráter moderado raramente foram observadas. Pele, mucosas e anexos: reações cutâneas no local da administração, reagravamento de herpes labial, exantema, prurido, ressecamento cutâneo e das mucosas, rinite, epistaxe e alopecia. Raramente observou-se diminuição da função renal, elevações dos níveis séricos de ureia, creatinina e ácido úrico. Pode ocorrer leucopenia transitória, trombocitopenia e anemia.

- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

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

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

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Mesilato de Imatinibe

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

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico

_____ (nome do médico que prescreve).

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

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

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

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

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
Centro de Documentação
cid@saude.sp.gov.br



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

aumento da sudorese, urticária, onicocriase, reações de fotossensibilização, purpura, hipotricose, queilite, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele, psoríase, dermatite esfoliativa, erupções bolhosas, angioedema, erupção cutânea vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet), dor ciática, rigidez articular e muscular, necrose avascular, osteonecrose de quadril, insuficiência renal, dor renal, polaciúria, hematúria, ginecomastia, edema escrotal, menorragia, dor no mamilo e disfunção sexual.

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

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

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

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

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

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Dasatinibe

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

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

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

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

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

- o dasatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- o dasatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com dasatinibe;
- o dasatinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- as seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao seu médico:

dor no peito, dificuldade em respirar, tosse e desmaio; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios.

- efeitos adversos muito frequentes (afetam mais de 1 doente em cada 10): Infecções, incluindo infecção bacteriana, viral e fúngica;

Coração e pulmões: falta de ar, tosse; Problemas digestivos: diarreia, náuseas e vômitos; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: erupção na pele, febre, inchaço em volta das mãos e dos pés, dores de cabeça, sensação de cansaço ou fraqueza, hemorragia; Dor: dores musculares, dor abdominal (barriga); Os exames podem mostrar: baixo número de plaquetas, baixo de número de glóbulos brancos (neutropenia), anemia, líquido em volta dos pulmões.

- efeitos adversos frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 100): Infecções: pneumonia, infecção viral por herpes, infecção das vias respiratórias superiores, infecção grave do sangue ou dos tecidos (incluindo desfechos fatais); Coração e pulmões: palpitações, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção cardíaca, pressão arterial elevada, pressão sanguínea aumentada nas artérias que fornecem sangue aos pulmões; Problemas digestivos: perda do apetite, alteração do



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

paraaar, acúmulo de líquido no abdome, inflamação do coion (intestinos), prisão de ventre, azia, ulceração na boca, gastrite; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: aumento de peso por retenção de líquidos, inchaço (edema) generalizado, perda de peso, sensação de formigamento, prurido, pele seca, acne, inflamação da pele, ruído persistente nos ouvidos, queda de cabelo, transpiração excessiva, alterações da visão (incluindo visão turva e visão distorcida), secura ocular, hematomas (manchas arroxeadas), depressão, insônia, vermelhidão, tonturas, sonolência; Dor: dor nas articulações, fraqueza muscular, dor no peito, dor em volta das mãos e dos pés, arrepios, rigidez nos músculos e nas articulações, espasmos musculares; Os exames podem mostrar: líquido em volta do coração, líquido nos pulmões, arritmia, neutropenia febril, alterações em todas as células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, níveis elevados de ácido úrico no sangue.

- efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 1.000): Coração e pulmões: ataque cardíaco (incluindo desfechos fatais), inflamação da membrana que reveste o coração (pericardite), ritmo cardíaco irregular, dor no peito por falta de fornecimento de sangue ao coração (angina), pressão arterial baixa, estreitamento das vias respiratórias que pode provocar dificuldades em respirar, asma; Problemas digestivos: inflamação do pâncreas, úlcera péptica, inflamação do tubo digestivo, abdome (barriga) inchado, fissura na pele do canal anal, dificuldade em engolir, inflamação da vesícula biliar, bloqueio dos ductos biliares; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: reações alérgicas, incluindo nódulos vermelhos e moles na pele (eritema nodoso), ansiedade, confusão, alterações do humor, diminuição do desejo sexual, desmaios, tremor, inflamação do olho que provoca vermelhidão ou dor, uma doença na pele caracterizada por placas vermelhas, moles e bem definidas, acompanhadas de febre de início rápido e elevação do número de células brancas no sangue (dermatose neutrofílica febril aguda), sensibilidade à luz, alteração na coloração da pele, inflamação do tecido subcutâneo, úlceras na pele, bolhas na pele, alterações nas unhas, alterações nos pés e mãos, insuficiência renal, aumento da frequência em urinar, aumento das mamas nos homens, menstruações irregulares, desconforto e fraqueza geral, intolerância à temperatura; Dor: inflamação das veias que pode provocar vermelhidão, sensibilidade ao toque e inchaço, inflamação do tendão; Cérebro: perda de memória; Os exames podem mostrar: resultados anormais nos testes sanguíneos e possível diminuição da função dos rins, pela destruição rápida de células tumorais (síndrome de lise tumoral), níveis baixos de albumina no sangue, hemorragia no cérebro, atividade elétrica irregular do coração, aumento do coração, inflamação do fígado, presença de proteínas na urina, creatinafosfoquinase aumentada (uma enzima normalmente encontrada no coração, no cérebro e nos músculos esqueléticos).
- efeitos adversos raros (afetam 1 a 10 doentes em cada 10.000): Coração e pulmões: aumento do ventrículo direito no coração, inflamação do músculo do coração, conjunto de condições que resultam na interrupção do fornecimento de sangue ao músculo cardíaco (síndrome coronariana aguda); Problemas digestivos: obstrução do intestino; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: convulsões, inflamação do nervo ótico que pode provocar perda total ou parcial da visão, diminuição da visão, manchas azul-arroxeadas na pele; Cérebro: AVC (acidente cerebrovascular), episódio temporário de disfunção neurológica provocado por perda de fluxo sanguíneo, paralisia do nervo facial; Os exames podem mostrar: produção insuficiente de células vermelhas do sangue.
- outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: inflamação dos pulmões, alterações nos vasos sanguíneos que fornecem sangue aos pulmões e coágulos de sangue nos vasos sanguíneos (trombose).
- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

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

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

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

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

Observação: Este Termo é obrigatório ao início de cada linha terapêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Nilotinibe

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

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
Centro de Documentação
cd@saude.sp.gov.br



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico

(nome do médico que prescreve).

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

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

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

- o nilotinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica e de transformação, mas não em fase blástica;
- o nilotinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com nilotinibe;
- o nilotinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- as seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao seu médico:

aumento de peso rápido, inchaço das mãos, tornozelos, pés ou face; dor no peito, pressão arterial elevada, ritmo cardíaco irregular, coloração azul nos lábios, língua ou pele; dificuldade em respirar, tosse, chiado no peito, inchaço dos pés ou pernas; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios; visão turva, perda de visão; dor abdominal, náuseas, obstipação, abdome distendido;

pele e olhos amarelos, urina de cor escura; sede excessiva, elevado volume urinário, aumento do apetite com perda de peso, cansaço; dor, desconforto, fraqueza ou câibras nos músculos das pernas, úlceras nas pernas ou braços que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam, e mudanças visíveis de cor (azulada ou palidez) ou diminuição da temperatura afetando todo um membro (perna ou braço) ou sua extremidade (dedos dos pés e das mãos).

Se sentir qualquer um destes efeitos, informe o seu médico imediatamente.

- efeitos adversos muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes): dores de cabeça; cansaço; dor muscular; prurido, eritema, urticária; náuseas; nível elevado de bilirubina no sangue (disfunção hepática); nível elevado de lipase no sangue (disfunção pancreática).

- efeitos adversos frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes): diarreia, vômitos, desconforto abdominal, desconforto gástrico após as refeições, flatulência, inchaço ou distensão do abdome; dor óssea, dor nas articulações, espasmos musculares, dor nas extremidades, dor nas costas, dor ou desconforto num lado do corpo;

irritação, inchaço, secreção, prurido ou vermelhidão nos olhos, olhos secos; vermelhidão da pele, pele seca, acne, verrugas, diminuição da sensibilidade da pele; perda de apetite, alterações do paladar, aumento de peso; perda de cabelo; tontura, insônia, ansiedade; suores noturnos, sudorese excessiva; palpitações (sensação de batimento cardíaco rápido).

- efeitos adversos pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes): lesões dolorosas na pele; inchaço nas pálpebras; sangramento do nariz; sintomas gripais; sensação de formigamento ou adormecimento na pele; alterações visuais; sensação de alteração de temperatura do corpo (incluindo sensação de calor e sensação de frio); placas espessadas da pele vermelhas e descamação.

- outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: perda de memória, humor alterado ou depressivo, perda de energia, sensação geral de mal-estar; infecção bacteriana da pele; monilíase oral; bolhas, quistos na pele, pele oleosa, adelgaçamento da pele, manchas escuras da pele, descoloração da pele; sensibilidade aumentada da pele; sensibilidade dentária, hemorragia (sangramento), sensibilidade e aumento do tamanho das gengivas; boca seca, garganta inflamada e aftas; tremores; dor e inchaço de articulações (gota); fraqueza muscular; inconsciência; dificuldade e dor ao urinar, sensação exagerada de necessidade de urinar; produção de urina frequente, cor anormal da urina; sensação de endurecimento do peito, períodos menstruais extensos, inchaço dos mamilos; dores de cabeça graves, acompanhadas por náuseas, vômitos e sensibilidade à luz; azia; desenvolvimento mamário nos homens; síndrome das pernas inquietas (uma vontade irresistível de mover uma parte do corpo, normalmente as pernas, acompanhada por sensações desconfortáveis).

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

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

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

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

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
Centro de Documentação
cid@saude.sp.gov.br



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
COORDENAÇÃO GERAL DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
*Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar
CEP: 70.058-900 - Brasília - DF*

Ofício Circular nº. 17/2014/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS

Brasília, 10 de novembro de 2014.

Aos Coordenadores Estaduais de Assistência Farmacêutica

Assunto: **Programação dos medicamentos do 1º Trimestre 2015 – Medicamentos Grupo 1 A e Oncológicos.**

Prezados Senhores,

1. Para a Programação do 1º trimestre de 2015 dos medicamentos de aquisição centralizada por este Ministério da Saúde, considerando o Art. 62 da Portaria 1.554/13 que determina que:

Art. 62. As Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal encaminharão ao DAF/SCTIE/MS a necessidade trimestral de cada medicamento de aquisição centralizada.

§ 1º O período de envio das informações atenderá o seguinte cronograma:

| Trimestre | Meses correspondentes | Período de envio das informações |
|-----------|---------------------------|----------------------------------|
| 1º | Janeiro/fevereiro/março | 20 a 30 de novembro |
| 2º | Abril/maio/junho | 20 a 28 de fevereiro |
| 3º | Julho/agosto/setembro | 20 a 31 de maio |
| 4º | Outubro/novembro/dezembro | 20 a 31 de agosto |

2. A distribuição dos medicamentos padronizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) será realizada conforme o período de entrega estabelecido no § 2º do Artigo 62:

§ 2º A distribuição dos medicamentos seguirá o período de entrega estabelecido no seguinte cronograma:

| Trimestre | Período de distribuição |
|-----------|-------------------------|
| 1º | 10 a 20 de dezembro |
| 2º | 10 a 20 de março |
| 3º | 10 a 20 de junho |
| 4º | 10 a 20 de setembro |

3. Para a distribuição dos medicamentos de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde (Grupo 1A) e Oncológicos, solicitamos que sejam enviadas informações quanto ao consumo médio mensal e previsão de estoque no último dia do trimestre vigente (30/12/2014) por meio da planilha anexa. Informamos ainda, que esta Coordenação utilizará como critério de elaboração das pautas de distribuição, a quantidade média referente à **produção aprovada de APAC no período de abril a setembro de 2014**, a qual deverá ser obtida no Sistema de Informações



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
GRUPO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), disponível no endereço eletrônico: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defltohtm.exe?sia/cnv/qauf.def>. Caso essa média esteja abaixo do quantitativo necessário para atendimento do 1º trimestre de 2015, **a SES deverá anexar justificativa em planilha EXCEL** conforme modelo no **Anexo Demais medicamentos**.

4. Para os pacientes que fazem tratamento para imunodeficiência primária e/ou Guillain Barré (Imunoglobulina humana 5g), artrite reumatóide e Doença de Crohn, profilaxia de hepatite B, hepatite C (Inibidores de Protease), imunossupressores (micofenolato de mofetila), Toxina Botulínica 100U, doença de Gaucher e oncológicos (imatinibe, asparaginase e trastuzumabe), solicitamos que os respectivos anexos sejam corretamente preenchidos e que seus formatos sejam respeitados. **Não avaliaremos informações referentes aos medicamentos supracitados fora dos respectivos anexos e/ou com informações incompletas.**

5. Cabe ressaltar que em relação aos medicamentos *Cabergolina 0,5mg, Dasatínlbe 20mg, 50mg e 100mg (oncologia), Fingolímole 0,5mg e Nilotinibe 200mg (oncologia)* as informações deverão ser preenchidas para organização logística do CEAf, **NÃO há garantia de distribuição dos mesmos ainda no 1º trimestre/2015, apenas expectativa de tal.**

6. A Secretaria Estadual de Saúde (SES) deverá preencher corretamente as planilhas e, preferencialmente, encaminhar via e-mail e/ou em CD devidamente identificado, sendo que o **Anexo A deverá ser impresso e assinado pelo gestor estadual e encaminhado via correios a este Departamento.** Ressaltamos que não será necessário o envio impresso dos demais anexos.

7. A SES deverá responsabilizar-se pelo quantitativo de medicamentos do grupo I A programado para o trimestre em questão bem como, pelas devidas condições para armazenamento adequado dos mesmos.

8. Os pedidos de complementação, para o atendimento de **novos pacientes**, deverão ser encaminhados no período de **04 a 06 de fevereiro de 2015**. As entregas dos medicamentos serão realizadas na segunda quinzena de novembro.

9. Pedimos especial atenção dos Senhores, para o fiel cumprimento dos **prazos e orientações** estipulados pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013 para o envio das informações, a fim de não prejudicar a logística de distribuição dos medicamentos.

10. Alertamos que para a SES que não encaminhar a programação dentro do prazo previsto será considerado que o estado encontra-se abastecido e, somente após finalizarmos a análise e distribuição dos medicamentos aos estados que enviaram a programação dentro do prazo estipulado, será dado início a análise de sua programação.

Atenciosamente,

JOSÉ MIGUEL DO NASCIMENTO JÚNIOR
Diretor DAF



Anexo 06. Primeira programação do medicamento dasatinibe: orientações para o preenchimento do Formulário 01 – Relação nominal de pacientes

| Campo | Orientações para preenchimento |
|----------------------------|--|
| UF | Campo pré-preenchido com a sigla "SP". ATENÇÃO: Este campo é travado, não sendo possível realizar alterações. |
| MUNICÍPIO | Selecionar o município em que a instituição está situada. |
| NOME DO HOSPITAL | Preencher com o nome completo da instituição, sem abreviaturas, segundo Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES, http://cnes.datasus.gov.br/). ATENÇÃO: Caracteres especiais (como -, ., *) não são permitidos neste campo. |
| NOME DO PACIENTE | Preencher com o nome completo do paciente, sem abreviaturas. ATENÇÃO: Caracteres especiais (como -, ., *) não são permitidos neste campo. |
| DATA DE NASCIMENTO | Preencher com a data de nascimento do paciente, no formato dia (dois caracteres) / mês (dois caracteres) / ano (quatro caracteres). Exemplo: 15 / 03 / 1988 ATENÇÃO: São permitidos apenas números e o caractere especial barra (/) neste campo. |
| AGRAVO | Selecionar, dentre as opções disponíveis e recomendadas pelo PCDT, a fase da história natural doença em que o paciente se encontra: <ul style="list-style-type: none">• LMC – Fase crônica;• LMC – Fase de transformação;• LMC – Fase blástica. |
| LINHA DE TRATAMENTO | Campo pré-preenchido com o numeral cardinal "2ª". Conforme PCDT, o uso de dasatinibe é recomendado na 2ª linha de tratamento. ATENÇÃO: Este campo é travado, não sendo possível realizar alterações. |
| MEDICAMENTO PRESCRITO | Campo pré-preenchido com o nome genérico do medicamento "dasatinibe". ATENÇÃO: Este campo é travado, não sendo possível realizar alterações. |
| DOSE PRESCRITA (EM MG DIA) | Selecionar, dentre as opções disponíveis e recomendadas pelo PCDT conforme fase da história natural doença, a dose prescrita para o paciente, em mg dia: <ul style="list-style-type: none">• Para LMC – Fase crônica:<ul style="list-style-type: none">○ 100 mg;○ 140 mg;• Para LMC – Fase de transformação:<ul style="list-style-type: none">○ 140 mg;○ 180 mg;• Para LMC – Fase blástica:<ul style="list-style-type: none">○ 140 mg;○ 180 mg. |
| Nº COMPRIMIDOS 20 MG/MÊS | Preencher com o nº de comprimidos de 20 mg de dasatinibe necessários para o tratamento do paciente por um período de um mês. ATENÇÃO: Letras e caracteres especiais (como -, ., *) não são permitidos neste campo. |
| Nº COMPRIMIDOS 50 MG/MÊS | Preencher com o nº de comprimidos de 50 mg de dasatinibe necessários para o tratamento do paciente por um período de um mês. ATENÇÃO: Letras e caracteres especiais (como -, ., *) não são permitidos neste campo. |
| Nº COMPRIMIDOS 100 MG/MÊS | Preencher com o nº de comprimidos de 100 mg de dasatinibe necessários para o tratamento do paciente por um período de um mês. ATENÇÃO: Letras e caracteres especiais (como -, ., *) não são permitidos neste campo. |



Anexo 07. Primeira programação do medicamento nilotinibe: orientações para o preenchimento do Formulário 02 – Relação nominal de pacientes

| Campo | Orientações para preenchimento |
|----------------------------|---|
| UF | Campo pré-preenchido com a sigla "SP". ATENÇÃO: Este campo é travado, não sendo possível realizar alterações. |
| MUNICÍPIO | Selecionar o município em que a instituição está situada. |
| NOME DO HOSPITAL | Preencher com o nome completo da instituição, sem abreviaturas, segundo Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES, http://cnes.datasus.gov.br/). ATENÇÃO: Caracteres especiais (como -, ., *) não são permitidos neste campo. |
| NOME DO PACIENTE | Preencher com o nome completo do paciente, sem abreviaturas. ATENÇÃO: Caracteres especiais (como -, ., *) não são permitidos neste campo. |
| DATA DE NASCIMENTO | Preencher com a data de nascimento do paciente, no formato dia (dois caracteres) / mês (dois caracteres) / ano (quatro caracteres). Exemplo: 15 / 03 / 1988 ATENÇÃO: São permitidos apenas números e o caractere especial barra (/) neste campo. |
| AGRAVO | Selecionar, dentre as opções disponíveis e recomendadas pelo PCDT, a fase da história natural doença em que o paciente se encontra: <ul style="list-style-type: none">• LMC – Fase crônica;• LMC – Fase de transformação. |
| LINHA DE TRATAMENTO | Campo pré-preenchido com o numeral cardinal "2ª". Conforme PCDT, o uso de nilotinibe é recomendado na 2ª linha de tratamento. ATENÇÃO: Este campo é travado, não sendo possível realizar alterações. |
| MEDICAMENTO PRESCRITO | Campo pré-preenchido com o nome genérico do medicamento "dasatinibe". ATENÇÃO: Este campo é travado, não sendo possível realizar alterações. |
| DOSE PRESCRITA (EM MG DIA) | Campo pré-preenchido com o número ordinal "800". Conforme PCDT, recomenda-se o uso de nilotinibe (400 mg duas vezes ao dia, equivalente a 800 mg por dia), nas fases crônica e de transformação da LMC . |
| Nº COMPRIMIDOS 200 MG/MÊS | Preencher com o nº de comprimidos de 200 mg de nilotinibe necessários para o tratamento do paciente por um período de um mês. ATENÇÃO: Letras e caracteres especiais (como -, ., *) não são permitidos neste campo. |

Referências bibliográficas:

1. BRASIL. Portaria nº 2.439/GM, de 8 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. **Diário Oficial da União**, 2005.
2. BRASIL. Portaria nº 741/SAS, de 19 de dezembro de 2005. Define as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e os Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia e suas aptidões e qualidades. **Diário Oficial da União**, 2005.
3. CONASS. **Nota Técnica 19/2013**. Considerações sobre o medicamento trastuzumabe. Julho/2013. Disponível em



<http://www.conass.org.br/Notas%20t%C3%A9cnicas%202013/NT%2019%20-%202013%20-%20%20Trastuzumabe.pdf>. Acesso em 18 nov. 2014.

4. BRASIL. Portaria nº 361/SAS, de 25 de junho de 2007. Inclui habilitações na Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES. **Diário Oficial da União**, 2007.
5. BRASIL. Tribunal de Contas da União. **Relatório de Auditoria Operacional: Política Nacional de Atenção Oncológica**. 2011.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação-Geral de Sistemas de Informação. Sistema de Informações Ambulatoriais, Oncologia, **Manual de Bases Técnicas**. Distrito Federal/DF: Ministério da Saúde, 2013.
7. BRASIL. Portaria nº 1.219/SAS, de 4 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. **Diário Oficial da União**, 2013.

Adriane Lopes Medeiros
Assistente Técnico III
Grupo de Assistência Farmacêutica-CCTIES
Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo

Ludimila Teixeira Bezerra
Técnico de Suporte
Grupo de Assistência Farmacêutica-CCTIES
Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo

Dra. Maria do Carmo Marino Schiavon
Diretor Técnico de Saúde III
Grupo de Assistência Farmacêutica
Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo