

Consulta pública Conitec/SCTIE nº 70/2021

Consulta Pública CONITEC nº 70 “Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo em Adultos”

A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) é a sociedade de classe que representa a comunidade científica e de profissionais da área de hematologia, hemoterapia e terapia celular. A ABHH tem a missão de prezar pela qualidade na assistência médica e, conseqüentemente, no tratamento dos pacientes e serviços da especialidade, incentivando o avanço científico, defendendo a atuação técnica do setor, congregando os profissionais e dando apoio aos associados.

A ABHH tem o suporte científico e apoio técnico do Comitê de Leucemias Agudas da ABHH, que é um órgão consultivo desta Associação, constituído por especialistas brasileiros com experiência e qualificação em suas áreas de atuação. Compete a este Comitê elaborar pareceres e documentos técnicos e científicos, além de promover e participar de campanhas educacionais e sociais e orientar a ABHH com relação a temas específicos da área.

1. O comitê de leucemias agudas da ABHH analisou a consulta pública nr. 70 referente ao tratamento da leucemia linfóide aguda cromossomo Filadelfia positivo (LLA Ph+) com mesilato de Imatinibe e tem uma serie de considerações a fazer. Inicialmente gostaríamos de fazer alguns comentários gerais, para posteriormente apontar algumas incorreções no texto. Tendo em vista os inúmeros erros de coerência entre texto e referencias e a pesquisa realizada fora do contexto do texto e desatualizada, definições de resposta incorretas, entendemos que essa PCDT deveria ser reescrita. O novo texto deve incluir pesquisa bibliográfica atual, uso de inibidores de tirosino-quinase de segunda geração em primeira linha e tratamento adequado da recidiva.

Comentários Gerais

2. O texto em diferentes locais foi redigido de forma pouco técnica, dando a impressão de tratar-se de material informativo para pacientes e não diretriz para profissionais de saúde. Citamos apenas um de vários exemplos frase “A quimioterapia é administrada em ciclos, com cada período de tratamento seguido por um período de descanso, para permitir que o corpo possa se recuperar”. Esse tipo de linguagem não nos pareceu apropriada para um documento técnico-científico. Esses aspectos são especialmente evidentes no item 6.1.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

3. Muitas referências não correspondem ao texto onde foram inseridas. Na tabela 1. Abaixo exemplificamos as primeiras inconsistências notadas, mas seguindo o texto a tendência se mantém. Fundamental rever todas as referências e o correspondente texto.
4. O anexo 1 é citado como método utilizado na elaboração desta recomendação. Notamos que as questões de pesquisa ali descritas, não correspondem ao texto apresentado. Em 2020 houve uma consulta pública (nr. 57) sobre a inclusão de Dasatinibe no tratamento da LLA Ph+ no SUS. Houve uma manifestação da ABHH a esta consulta pública à época. Na portaria 67 publicada em 30 de dezembro de 2020, a CONITEC não aprovou tal inclusão. Desta maneira a questão de pesquisa nr. 1 do anexo 1 não poderia referir-se a esse texto. Da mesma maneira, tendo em vista que o documento aqui apresentado refere-se ao mesilato de Imatinibe, a questão de pesquisa nr. 2 sobre a eficácia do Ponatinibe também não poderia ser incluída aqui.
5. Notamos que a data de acesso para responder as questões de pesquisa formuladas são todas de janeiro de 2017. Tendo em vista que se passaram mais de 4 anos desde as pesquisadas efetuadas, seria nossa recomendação que uma diretriz terapêutica datada de 2021 fosse baseada em evidências mais recentes. Essa tendência evidencia-se também nas referências, que em sua maioria, especialmente no que se refere ao tratamento específico e aos dados clínicos de tratamento são bastante antigas.
6. No anexo 1 no item 1. **Escopo e finalidades das Diretrizes** há referência ao Grupo Elaborador desse documento. Em 2016 um membro do comitê de leucemias agudas da ABHH foi convidado a fazer parte de um grupo de trabalho juntamente com mais dois outros médicos. O documento resultante desse trabalho, finalizado em 2017, não guarda semelhança com o documento aqui apresentado.
7. Em vários locais do texto são utilizadas referências referentes a LLA Ph-like como se fosse LLA Ph+. Essas são duas entidades distintas.
8. O nome correto do gene é *BCR-ABL1* e deve constar nessa forma em todo o texto.
9. Como poderá facilmente ser identificado nos comentários específicos abaixo, o texto em muitos locais se contradiz. Fala uma coisa em um local e outra em outro. Vide exemplos abaixo nos comentários específicos.

Tabela 1. Avaliação das referências e seus correspondentes no texto apresentado. Exemplos de muitas inconsistências encontradas. Apenas alguns exemplos mas as inconsistências estão presentes no texto todo.

Item texto	Nr. Ref.	Assunto texto	Conteúdo artigo
Introdução	1,2	Classificação LLA em B e T	1. Relato de caso LLA Ph+ do Brasil 2. Recentes avanços no tratamento da LLA. Nada

			específico sobre classificação LLA.
Introdução	3, 4	LLA e variantes biologicamente distintas	3. Classificação OMS neoplasias B maduras e não imaturas 4. Classificação OMS neoplasias mieloides e duas entidades provisórias novas. Nada sobre LLA Ph+
Introdução	6	Texto refere-se aos genes <i>BCR</i> e <i>ABL1</i>	6. Referência sobre sistema GRADE de graus de recomendação.
Introdução	6	Em vários locais quando o assunto é referente à definição e incidência de LLA Ph+	6. Referência sobre sistema GRADE de graus de recomendação.
Introdução	10	Incidência superior em homens do que mulheres e em caucasoides quando comparado com negros.	10. Alterações cromossômicas atípicas em leucemia mieloide crônica
	15, 16	Características clínicas de portadores de LLA Ph+	Ambos são artigos de revisão de LLA Ph like
Item 6.1.1.	27,57,58	Nível sérico de Imatinibe	27. Dados do UKALLXII na era pré Imatinib. 57. Estudo randomizado de Imatinibe pós TMO profilático ou preemptivo 58. Artigo sobre LLA Ph neg com DRM positiva ou negativa e desfecho a longo prazo.
Item 6.4 Manutenção	70	Imatinibe em combinação com quimioterapia como terapia de indução de remissão e melhora dos resultados	70. Publicação do Ministério da saúde sobre tópicos em transplante de medula óssea.
Item 6.4 Manutenção	72	Imatinibe em combinação com quimioterapia como terapia de indução de remissão e melhora dos resultados	72. Transplante de medula óssea em LLA Ph negativa na era da imunoterapia. 2020.

Comentários específicos:

1. Introdução pagina 7: No segundo parágrafo a frase “A OMS classifica como t(9;22)(q34;q11.2) ou como BCR-ABL1” deve ser substituída por: dentre as leucemias linfoides agudas com

- alterações genéticas recorrentes a LLA Ph + é definida como a portadora da t(9;22)(q34;q11.2) ou da presença do gene de fusão *BCR-ABL1*.
2. O nome a ser utilizado em português é LLA Filadélfia positiva. Favor uniformizar no texto.
 3. Introdução página 7. As frases seguintes “O gene BCR-ABL é formado durante uma divisão até são as que possuem o cromossomo Philadelphia” devem ser excluídas por não estarem corretas do ponto de vista científico.
 4. Introdução página 7: na frase “A positividade para os genes BCR/ABL, detectado por análise citogenética...” vale ressaltar que os genes *BCR* e *ABL1* não costumam ser detectados por análise citogenética. A citogenética evidencia a t(9;22).
 5. Introdução página 7: parágrafo 4. Há duas frases referentes ao diagnóstico. A primeira frase “O diagnóstico é feito atualmente, por exames capazes..... etc..” poderá ser retirada e mantida apenas a frase seguinte “A Conitec recomenda ...etc..”. A mesma porém deve ser corrigida para: A recomendação atual que também é recomendada pela CONITEC deve ser realizada através dos exames de citogenética (cariótipo), do teste molecular para a detecção do *BCR-ABL1* ou do método de FISH (fluorescência in situ).
 6. Introdução página 7, parágrafo 4: ainda na frase “A CONITEC recomenda...” o termo correto é reação em cadeia da polimerase e não “exame de cadeias reativas”.
 7. Introdução página 7, parágrafo 5: na primeira frase deve ser corrigido “mesilato de imatinibe, que é um inibidor da proteína resultante do cromossomo Philadelphia” para “mesilato de Imatinibe, um inibidor de tirosino-quinase”.
 8. Introdução página 7, parágrafo 5: a partir da 3. Frase “Isso por que... etc...” deve ser reescrito com a informação de que a associação de poliquimioterapia e inibidores de tirosino-quinase levaram a melhores taxas de remissão completa e sobrevida livre de recidiva.
 9. Introdução página 7, parágrafo 5: a frase relativa ao transplante de medula óssea (TMO) e a “explicação” de que “são células responsáveis pela manutenção da produção de diversos tipos de células sanguíneas” refere-se à célula tronco hematopoética e não ao TMO. A taxa de cura com TMO em LLA Ph+ antes do advento dos inibidores de tirosino-quinase já era de aproximadamente 50% e não 30% como afirmado.
 10. Página 8, parágrafo 2: quanto a biologia da LLA em crianças e adultos, esse fato refere-se especialmente a LLA Ph negativas e não LLA Ph positivas. O prognóstico da LLA do adulto, e não LLA Ph+ como está no texto, é determinado pela idade, imunofenótipo e alterações citogenéticas. Portanto essa frase pode ser retirada do texto.
 11. Muitas das informações contidas na introdução são repetidas de forma diferente nos itens seguintes referentes aos subitens específicos (diagnóstico, tratamento, etc...). Esta introdução teria que ser reescrita.
 12. Item 2. Classificação diagnóstica: excluir CID83.5. Manter apenas CID91.0

13. Item 3. Diagnostico: o diagnóstico é feito com a presença de $\geq 20\%$ de linfoblastos em MO ou SP. As referências que são citadas não apontam para o texto que fala em 20 ou 25% de linfoblastos. Em verdade nem se referem ao tópico específico de diagnóstico de LLA Ph+.
14. Pagina 9: há duas notas. Talvez seja importante numerar ou apenas incluir no texto. A segunda nota pode ser totalmente excluída, tendo em vista que não faz referência à doença aqui discutida e não adiciona qualquer tipo de informação importante para esse tópico.
15. Pagina 10: Nota: essa nota quanto a tipagem de HLA ao diagnostico, e o termo correto seria exame de histocompatibilidade (A, B, C, DR, DQ) e não apenas HLA-DR, deveria ser acrescentado no item transplante de medula óssea e não como nota.
16. Todo o item 6.1 parece mais um manual para pacientes do que diretriz terapêutica dirigida a profissionais de saúde. Ou excluir ou reescrever.
17. Ao invés do item 6.1 deveria ter sido escrito um histórico sobre o tratamento da LLA Ph+ e incluído os dados de quimioterapia com inibidores de tirosino-quinase. Valeria aqui também a discussão da mudança de estratégia nos últimos anos em relação à intensidade da quimioterapia necessária durante a indução de remissão. Sabemos que atualmente, e especialmente depois dos dados do estudo randomizado do grupo francês (ref Chalandon), ficou evidente que não há a necessidade de utilizarmos altas doses de quimioterapia durante a indução de remissão.
18. Item 6.1.1: novamente a informação de “uso interno (“oral”)” lembra informações a pacientes.
19. Item 6.1.1: as referências referentes aos níveis séricos de Imatinibe novamente não tem qualquer relação com o tópico. Vide tabela 1.
20. Pagina 13 último parágrafo: seria útil incluir uma tabela com os medicamentos que devem ser evitados quando utilizamos o mesilato de imatinibe. Facilmente copiável da PCDT de LMC.
21. Pagina 14: o item “No tratamento pós indução , O TCTH,”apesar de não incorreto talvez seja melhor incluir no item de TMO para discutir de forma melhor a manutenção com Imatinibe pós TMO.
22. Pagina 14 referente a toxicidade do tratamento: deveriam ser aqui consideradas as toxicidades relativas ao imatinibe que podem facilmente ser copiadas da PCDT da LMC. Existem porem recomendações distintas quanto à interrupção da droga quanto às toxicidades hematológicas.
23. Pagina 15, item 6.2: o termo correto é transplante de medula óssea ou transplante de células tronco hematopoéticas. As células colhidas não são em geral chamadas nesse contexto de células estaminais, mas células tronco hematopoéticas. E o termo “reabastecer” a medula óssea do paciente não tem sido utilizado também. Talvez substituir ou repopular seria melhor.
24. Pagina 15, item 6.2: a frase “Em algumas circunstancias, pode ser possível transplantar a medula óssea de outra parte do corpo do próprio paciente, isto é conhecido como transplante autólogo”. Essa certamente não é a descrição correta de um transplante autólogo. Precisa de ser corrigido, absolutamente incorreto!

25. Pagina 15, item 6.2 deveria ser reescrito. Como esta não informa de forma correta e contem informações muito incorretas como apontado no item 24 acima.
26. Pagina 15, item 6.2.1: talvez melhor definir primeiro os dois tipos de transplante e depois pontuar quem deve receber um tipo ou outro de TMO.
27. Pagina 15: a definição de TMO alogênico deve ser apenas o transplante em que as células tronco hematopoéticas são derivadas de um doador. A definição de TMO alogênico não inclui a adequação ou não das células autólogas.
28. Pagina 16: novamente a explicação aqui descrita “o tipo de tecido do doador” ao invés de compatibilidade HLA, lembra explicação para pacientes e não diretriz para profissionais de saúde.
29. Pagina 16: no transplante autólogo as células do paciente/doador não são tratadas com altas doses de quimioterapia. O condicionamento, ou seja, a quimioterapia pré infusão das células tronco hematopoéticas autólogas ou alogênicas, deve conter quimioterapia e/ou radioterapia. Não são as células que recebem tratamento ex-vivo, mas o paciente recebe o condicionamento.
30. Pagina 16: o início do uso de inibidor de tirosina-quinase após o TMO deve começar o mais breve possível, em geral a partir do dia+30 e não dia+70 como esta no texto. A recomendação do tempo de uso pós TMO, apesar de não uniforme tem sido pela maioria dos grupos por pelo menos 2 anos e não 12 meses.
31. Pagina 16: o item 6.2.2 deveria referir-se apenas à LLA Ph+. O texto como está na segunda frase parece mais uma recomendação geral de TMO em primeira remissão para todos os casos de LLA do adulto. A informação também é incorreta já que o TMO não tem sido indicado em pacientes com mais de 5% de blastos na LLA. Também a idade não confere com as recomendações da SBTMO.
32. Quanto ao TMO seria fundamental apresentar os dados, pontuar os diferentes condicionamentos mieloablativo e de intensidade reduzida e quando indicado um ou outro. O texto não deixou claro.
33. Item 6.2.2: deixar clara indicação de auto TMO e relação com resposta molecular. Não há menção nesse item.
34. Item 6.2.3: o momento da avaliação de remissão depende do protocolo utilizado. A quantificação do *BCR/ABL1* também faz parte desta reavaliação.
35. Pagina 16, item 6.2.4: o monitoramento de qualquer leucemia aguda certamente prevê exames adicionais e em momentos distintos dos descritos nesse item.
36. Pagina 16, item 6.2.4: talvez falte a explicação e a referencia da recomendação de exames de fezes a cada 3 meses!!
37. Pagina 17, item 6.2.5: não consta definição do que o texto quer dizer com resposta medular completa. A referência sobre o protocolo de resgate (17) refere-se a CONITEC – teste diagnósticos e monitoramento em leucemias agudas e não a protocolo de resgate.

38. Pagina 17, item 6.2.6: os critérios de resposta a serem considerados são morfológicos (< 5% de blastos em MO) ou molecular, que atualmente tem preferencialmente sido utilizado! Excluir o item resposta parcial. Incorreto.
39. Pagina 17, item 6.2.6: incluir as respostas moleculares que são muito mais importantes do que as respostas morfológicas.
40. Pagina 17, item 6.3: o texto inicial do item é um texto que diz respeito a LLA Ph negativa. Neste item devem ser discutidos os dois métodos (citometria de fluxo e PCR quantitativo) utilizados para a detecção de DRM, suas vantagens e desvantagens. A afirmação de que as definições de respostas moleculares na LLA Ph+ são menos aceitas do que na LMC, eram talvez verdadeiras há alguns anos atrás, mas há já recomendações de aspectos metodológicos e técnicos publicados. Um artigo a ser incluído seria Pfeifer et al. Leukemia 2019 – Standardisation and consensus guidelines for MRD assessment in Ph+ ALL by real-time quantitative reverse transcriptase PCR.
41. Item 6.4. Manutenção pós TMO: como apontado no item 30 (pagina 16) o texto aqui se contradiz com o texto anterior e confirme nossa afirmação de que a manutenção pós TMO deve ser iniciada a partir do dia +30. Também o tempo de manutenção confirma os 24 meses e não 12 como descrito na página 16.
42. Pagina 17 parágrafo 2 do item 6.4: corrigir a frase para “Recomenda-se fazer o monitoramento em medula óssea e não em sangue periférico.”
43. Pagina 17 último parágrafo: a informação contida nesse parágrafo apesar de correta não contém informações e deveria ser considerada na discussão do tratamento inicial. Não há comentário a esse respeito em outro local do texto, apenas no contexto do TMO. Deveria constar da discussão do tratamento de indução de remissão.
44. Pagina 18, primeiro parágrafo: frase não compreensível, menos ainda no contexto onde foi colocada (TMO). As referências citadas não conferem com o texto. Vide tabela 1.
45. Pagina 18, parágrafo 2: o texto contradiz o que foi falado na página 17 em relação à manutenção de ITQ pos TMO. Retirar o parágrafo todo.
46. Pagina 18, 4. Parágrafo: As referências da primeira frase “o uso de ITQ de manutenção após TCTH foi investigado em alguns estudos”. Nenhuma das referências diz respeito a esse tópico. Uma delas inclusive é de 1988, anterior ao mesilato de Imatinibe.
47. Item 6.4 deveria ser todo reescrito. As referências estão incorretas e há confusão entre LLA Ph negativa e LLA Ph positiva.
48. Pagina 18, item 6.5.1: o texto é absolutamente vago e sem qualquer recomendação específica, como seria recomendado a uma PCDT. Existem dados adequados já com inibidores de tirosino quinase de segunda e terceira geração (Dasatinibe e Ponatinibe) que não foram nem considerados. Também deveria se discutir as novas estratégias com imunoterapia (Blinatumomabe) e imunoquimioterapia (Inotuzumabe ozogamicina) ambos com aprovação na ANVISA para essa indicação.



49. Pagina 19, item 6.6: mesmo sabendo que o tratamento paliativo é de extrema importância em pacientes com câncer, sugiro que se faça uma PCDT separada de tratamento paliativo em pacientes com câncer. As referências novamente não tem relação com o texto.
50. Pagina 19 item 7. Monitoramento: a descrição é dos exames ao diagnóstico e o monitoramento parece como NOTA. Adicionalmente existe outro item acima de monitoramento.

**COMITÊ DE LEUCEMIAS AGUDAS
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR**

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

**SEDE – Rua Doutor Diogo de Faria, 775 – 13º andar, Conj. 133 – Vila Clementino – São Paulo-SP – BRASIL 04037 002
PABX +55 11 2338-6764 | TEL +55 11 2369-7767**