



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA FACULDADE DE FARMÁCIA,
ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

ACY TELLES DE SOUZA QUIXADÁ

**AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA DAS CÓPIAS GENÉRICAS DO
MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO INICIAL DA LEUCEMIA
MIELÓIDE CRÔNICA EM PRIMEIRA FASE CRÔNICA EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA**

FORTALEZA

2016

ACY TELLES DE SOUZA QUIXADÁ

AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA DAS CÓPIAS GENÉRICAS DO
MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO INICIAL DA LEUCEMIA MIELÓIDE
CRÔNICA EM PRIMEIRA FASE CRÔNICA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção do
título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof^a. Dr^a. Romélia Pinheiro
Gonçalves Lemes

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- Q57a Quixadá,ACY Telles de Souza.
Avaliação da equivalência terapêutica das cópias genéricas do mesilato de imatinibe no tratamento inicial da Leucemia Mielóide Crônica em primeira fase crônica em um centro de referência /ACY Telles de Souza Quixadá. – 2016.
85 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2016.
Orientação: Profa. Dra. Romêlia Pinheiro Gonçalves Lemes.
1. Leucemia Mielóide Crônica BCR-ABL Positiva. 2. Proteína Tirocina Quinase. 3. Cromossomo Philadelphia. 4. Medicamentos Genéricos. I. Título.

CDD 615

ACY TELLES DE SOUZA QUIXADÁ

AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA DAS CÓPIAS GENÉRICAS DO
MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO INICIAL DA LEUCEMIA MIELÓIDE
CRÔNICA EM PRIMEIRA FASE CRÔNICA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção do
título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Soares Gondim
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Maria da Silva Pitombeira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ao meu pai, Francisco Gerardo de Souza (*in memoriam*), professor da Universidade Federal do Ceará, de quem recebi o legado do amor ao estudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, Alfa e Ômega da minha vida.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, em nome de sua coordenadora Prof^a. Dr^a. Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal, pela oportunidade de realização deste mestrado.

Ao Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, na pessoa do Dr. Fernando Barroso Duarte pela colaboração.

À Prof^a. Dr^a. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes pela orientação.

À Prof^a. Dr^a. Ana Paula Soares Gondim pela participação na Banca Examinadora e orientação metodológica.

À querida Prof^a. Dr^a. Maria da Silva Pitombeira, pela instigação recorrente para a concretização deste curso de mestrado. Obrigada pelos conselhos e pela amizade.

Aos médicos e funcionários do Hospital Universitário Walter Cantídio, de maneira especial à Dra. Clara Maria Bastos Eloy da Costa, Jacqueline Holanda de Souza e Ana Angélica Lustosa Bittencourt de Araújo, por dividir tantas decisões ao longo desta caminhada de serviço ao paciente hematológico.

Aos pacientes que contribuíram de forma anônima para este estudo.

Aos amigos do curso de mestrado, meu obrigado pela partilha desta experiência, particularmente, a Maritza e Marília pela ajuda com as curvas de sobrevida.

À minha família, em especial à minha mãe Diva, por representar nossa espinha dorsal com amor e amizade.

Ao meu esposo Paulo Quixadá pelo carinho, companheirismo e apoio irrestrito nos momentos importantes de minha vida.

À minha filha Raquel, por ter me tornado uma pessoa melhor através das tentativas, erros e acertos da vivência da maternidade.

Ao meu filho Marcelo, por me emprestar seu olhar das ciências exatas além da ajuda nas inúmeras planilhas de Excel.

A Emanuela Biermann por ressaltar com leveza o esboço da linha de tempo do estudo.

“A diferença entre um remédio e um veneno
está na dosagem”.

Paracelso – Médico e físico do séc. XVI

RESUMO

O imatinibe revolucionou o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica (LMC) ao modificar sua história natural. Vários estudos já evidenciaram que alcançar e manter a resposta molecular maior é uma meta que, ao ser obtida, oferece ao paciente expectativa de vida semelhante à da população em geral. Entretanto, há poucos dados consistentes na literatura sobre a eficácia e efeitos adversos das apresentações genéricas do imatinibe. O presente estudo teve como objetivo avaliar a resposta ao tratamento com imatinibe genérico, 400 mg/dia em pacientes adultos de um hospital universitário, portadores de LMC em fase crônica e compará-la com a do grupo que fez uso do imatinibe de referência. O estudo, observacional e retrospectivo, analisou os registros de prontuários de 80 pacientes, 40 em cada grupo, sem incluir fase experimental. Foram incluídos na análise comparativa os 29 pacientes que usaram a medicação de referência e os 32 que fizeram uso da apresentação genérica, por 12 meses consecutivos. A resposta ao tratamento foi avaliada segundo os critérios da *European Leukemia Network* (ELN). Foram analisados os resultados de exames de monitorização da resposta terapêutica aos três, seis e doze meses de tratamento com o medicamento de referência e a cópia genérica. A análise estatística utilizou o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22.0, empregando os testes de Kolmogorov Smirnov, Mann Whitney e Log-rank Mantel-Cox, com nível de significância de 5%. Com a medicação de referência, aos três meses de tratamento a resposta ótima ($BCR-ABL1^{EI} \leq 10\%$) foi alcançada por 62% (18/29) dos pacientes. Aos seis meses, 41,4% (12/29) atingiu a resposta ótima com redução de pelo menos 2 logs ($BCR-ABL1^{EI} \leq 1\%$) e aos 12 meses, 48,3% (14/29) dos pacientes alcançou a resposta molecular maior (RMM) que corresponde ao $BCR-ABL1^{EI} \leq 0,1\%$. Com a medicação genérica, uma resposta ótima aos três meses foi atingida por 62,5% (20/32). Aos seis meses, 71,9% dos pacientes conseguiu um resultado ótimo (23/32), E por fim, aos doze meses, 53,1% (17/32) dos pacientes obteve a meta de RMM. Foi observado um discreto aumento da prevalência dos eventos adversos não hematológicos do trato gastrointestinal no grupo genérico. Os resultados deste estudo sugerem que o perfil da resposta dos pacientes adultos portadores de LMC-FC em uso de imatinibe 400 mg/dia em sua apresentação genérica se equipara na primeira avaliação, e até ultrapassa, os resultados obtidos com a medicação de referência. Concluímos que inexistiu, nesta amostra, inferioridade de ação do medicamento em sua apresentação genérica.

Palavras-chave: Leucemia Mieloide Crônica BCR-ABL Positiva. Proteína Tirosina Quinase. Cromossomo Philadelphia. Medicamentos Genéricos.

ABSTRACT

Imatinib has revolutionized the treatment of Chronic Myeloid Leukemia by modifying its natural history. Several studies have demonstrated that achieving and maintaining major molecular response is a goal that, when achieved, offers the patient life expectancy similar to that of the general population. However, there are few consistent data on the efficacy and adverse effects of generic imatinib presentations. This study aimed to evaluate the response to treatment with generic imatinib 400 mg QD day for adult patients with chronic phase CML at a university hospital, and compare it with the group that used the brand imatinibe. The study, retrospective and observational, analyzed the records of 80 patients, 40 in each group, without experimental step. The comparative analysis included 29 patients who used the brand medication and 32 who used the generic presentation for 12 consecutive months. Treatment response was assessed according to the European Leukemia Network (ELN) criteria. We analyzed the results of the monitoring tests for therapeutic response at three, six and twelve months of treatment with the brand product and generic copy. The statistical analysis used the *Statistical Package Program for Social Sciences* (SPSS) 22.0, and applied Kolmogorov Smirnov, Mann Whitney and Log-rank Mantel-Cox tests, with 5% significance level. With the original medicine, at three months, the optimal treatment response ($\text{BCR-ABL1}^{\text{IS}} \leq 10\%$) was achieved by 62% (18/29) of patients. At six months, 41.4% (12/29) hit the optimal response with the reduction of at least 2 logs ($\text{BCR-ABL1}^{\text{IS}} \leq 1\%$). Finally, at 12 months, 48.2% (14/29) of patients achieved major molecular response (MMR) which corresponds to the $\text{BCR-ABL1}^{\text{IS}} \leq 0.1\%$. With the generic medication, major response at three months was achieved by 62.5% (20/32). At six months, 71.9% of patients achieved an optimal response (23/32). Finally, at twelve months, 53.1% (17/32) of patients achieved the target of RMM. A slight increase in the prevalence of non-hematological adverse events of the gastrointestinal tract in the generic group was observed. The results of this study suggests that the response profile of adult patients with CP-CML using imatinib 400 mg QD in its generic presentation is comparable in the first evaluation and even surpasses the results obtained with the brand medication. We conclude that, in this sample, does not exist inferiority of the drug in its generic presentation.

Keywords: Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive. Protein-Tyrosine Kinases. Philadelphia Chromosome. Drugs, Generic.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1 | Representação esquemática da translocação t(9;22) (q34;q11) | 17 |
| Figura 2 | Exame citogenético de paciente portador de Leucemia Mielóide Crônica | 18 |
| Figura 3 | Localização possível dos pontos de quebra nos genes BCR e ABL | 19 |
| Figura 4 | Transcritos resultantes da quebra nos genes BCR e ABL | 20 |
| Figura 5 | Representação esquemática da via de sinalização BCR-ABL1 | 21 |
| Figura 6 | Distensão de sangue periférico na fase crônica da Leucemia Mielóide Crônica | 23 |
| Figura 7 | Distensão de sangue periférico na fase crônica da Leucemia Mielóide Crônica, em maior aumento | 23 |
| Figura 8 | Distensão de aspirado medular, na fase crônica da Leucemia Mielóide Crônica | 24 |
| Figura 9 | Hibridização <i>in situ</i> fluorescente (FISH) | 25 |
| Figura 10 | Critérios diagnósticos da fase acelerada da Leucemia Mielóide Crônica | 28 |
| Figura 11 | Incidência cumulativa de crise blástica segundo o tipo de tratamento | 29 |
| Figura 12 | História do tratamento na Leucemia Mielóide Crônica | 30 |
| Figura 13 | Desenho do mecanismo de ação do mesilato de imatinibe | 32 |
| Figura 14 | Objetivos do tratamento na Leucemia Mielóide Crônica | 33 |
| Figura 15 | Representação esquemática da redução da carga tumoral correlacionada com o tipo de resposta ao tratamento na Leucemia Mielóide Crônica | 34 |
| Figura 16 | Classificação das respostas obtidas com o tratamento na Leucemia Mielóide Crônica | 35 |
| Figura 17 | Periodicidade das análises laboratoriais na Leucemia Mielóide Crônica | 36 |
| Figura 18 | Curva de sobrevida na Leucemia Mielóide Crônica, segundo o tipo de tratamento | 38 |
| Figura 19 | Relação entre as concentrações teciduais e plasmáticas de um fármaco | 41 |
| Figura 20 | Fluxograma do estudo | 48 |
| Figura 21 | Linha do tempo do estudo | 51 |
| Figura 22 | Linha do tempo do estudo exibindo os pacientes analisados | 53 |
| Figura 23 | Gradação dos eventos adversos hematológicos | 66 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|------------|--|----|
| Gráfico 1 | – Desfecho ao final de doze meses | 52 |
| Gráfico 2 | – Sobrevida Livre de Eventos segundo o tipo de medicamento | 53 |
| Gráfico 3 | – Sexo segundo o tipo de medicamento | 56 |
| Gráfico 4 | – Distribuição dos pacientes por faixa etária | 57 |
| Gráfico 5 | – Hemoglobina por tipo de medicamento | 58 |
| Gráfico 6 | – Leucócitos por tipo de medicamento | 58 |
| Gráfico 7 | – Plaquetas por tipo de medicamento | 59 |
| Gráfico 8 | – Classificação de risco por tipo de medicamento | 59 |
| Gráfico 9 | – Eventos adversos por tipo de medicamento – Geral | 65 |
| Gráfico 10 | – Eventos adversos não hematológicos segundo o tipo de medicamento | 66 |
| Gráfico 11 | – Eventos adversos hematológicos segundo o tipo de medicamento | 67 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Descrição de eventos do “Grupo Referência” | 54 |
| Tabela 2 – Descrição de eventos do “Grupo Genérico” | 54 |
| Tabela 3 – Características demográficas, laboratoriais e classificação de risco da população em estudo | 55 |
| Tabela 4 – Resposta terapêutica do “Grupo Referência” | 60 |
| Tabela 5 – Resposta terapêutica do “Grupo Genérico” | 61 |
| Tabela 6 – Classificação das respostas terapêuticas segundo o tipo de medicamento | 62 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABL (ou ABL1) *Abelson Murine Oncogene*
- ADP Adenosina Difosfato
- ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ATP Adenosina Trifosfato
- b2a2 Transcrito b2a2
- b3a2 Transcrito b2a2
- Bcl-x1 *B-cell Lymphoma-Extra Large*
- BCR *Gene Break Point Cluster Region*
- BCRABL1 *Breakpoint Cluster Region – Abelson*
- CAS *Cellular Apoptosis Susceptibility*
- Cbl *Casitas B-lineage Lymphoma*
- Crkl *Avian Retrovirus CT10 Regulator-like Kinase*
- CTCAE *Common Terminology Criteria for Adverse Events* ou Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
- DEHC Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
- DNA *Deoxyribonucleic Acid* ou Ácido Desoxirribonucleico
- e1a2 Transcrito e1a2
- e19a2 Transcrito e19a2
- ELN *European Leukemia Network*
- ELTS *European Treatment and Outcome Study Long-term Survival* ou Grupo Europeu de Tratamento e Estudo de Resultados de Sobrevivência Prolongada
- EI Escala Internacional
- EQFAR Equivalência Farmacêutica
- EQTER Equivalência Terapêutica
- FB Fase Blástica
- FDA *Food and Drug Administration*
- FISH *Fluorescent in situ Hybridization* ou Hibridização *in situ* Fluorescente
- Grb do inglês, *Growth Factor Receptor-bound Protein 2*
- GUSB Glicuronidase Beta
- GVHD *Graft Versus Host Disease* ou Doença do Enxerto Contra Hospedeiro

HUWC Hospital Universitário Walter Cantídio

ITQ Inibidor de Tirosina Quinase

IRIS *Internacional Study of Interferon versus STI571*

JAK Janus Quinase

LLA Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA Leucemia Mielóide Aguda

LMC Leucemia Mielóide Crônica

LMC-FC Leucemia Mielóide Crônica, Fase Crônica

MAPK *Mitogen-activated Protein Kinase*

M-bcr *Major Breakpoint Cluster Region*

m-bcr *Minor Breakpoint Cluster Region*

μ-bcr *Micro Breakpoint Cluster Region*

MDR *Multiple Drug Resistance* ou Resistência a Múltiplas Drogas

MDS *Myelodysplastic Syndrome* ou Síndrome Mielodisplásica

MI Mesilato de Imatinibe

NCI *North American National Cancer Institute* ou Instituto Nacional do Cancer Norte-americano

PCR *Polymerase Chain Reaction* ou Reação em Cadeia da Polimerase

PI3K *Phosphatidylinositol-3-kinase* ou Fosfatidilinositol-3-quinase

Ph₁ Cromossomo Philadelphia

PKB/Akt *protein kinase B* ou proteína quinase B, também conhecida como Akt, do inglês, *serine/threonine kinase* ou Serina- treonina quinase

QD *Quaque die* ou Uma Vez ao Dia

Ras *Family of Related Proteins of "Rat sarcoma"*

RCC Resposta Citogenética Completa

RDC Resolução de Diretoria Colegiada

RE Resolução Específica

RHC Resposta Hematológica Completa

RMC Resposta Molecular Completa

RMM Resposta Molecular Maior

RNA_m RNA Mensageiro

RT-PCR *Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction* ou PoliTranscrição

Reversa Seguida da Reação em Cadeia da Polimerase

SFK *Src Family of Protein Tyrosine Kinases*

Sos *Son of Sevenless Homolog 1*

SPSS *Statistical Package for Social Sciences* ou Pacote Estatístico para as Ciências Sociais

STAT *Signal Transducer and Activator of Transcription* ou Proteína Transdutora de Sinal e Ativadora de Transcrição

STAT 5 *Signal Transducer and Activator of Transcription 5* ou Proteína Transdutora de Sinal e Ativadora de Transcrição 5

TQ Tirosina Quinase

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|----------|------------------------|
| α | Alfa |
| g | grama |
| kD | kilodalton |
| L | litro |
| log | logaritmo |
| μ | micro |
| mg | miligrama |
| p | nível de significância |
| ® | Marca Registrada |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 | Leucemia Mielóide Crônica | 16 |
| 1.1.1 | Epidemiologia | 16 |
| 1.1.2 | Fisiopatologia..... | 17 |
| 1.1.3 | Diagnóstico..... | 22 |
| 1.1.4 | Curso Clínico..... | 27 |
| 1.1.5 | Tratamento..... | 30 |
| 1.2 | Equivalência entre medicamentos | 39 |
| 1.2.1 | Equivalência Farmacêutica e Equivalência Terapêutica..... | 39 |
| 1.2.2 | Biodisponibilidade e Bioequivalência..... | 40 |
| 1.3 | Histórico da Política de Medicamentos Genéricos no Brasil | 43 |
| 2 | OBJETIVOS | 46 |
| 2.1 | Objetivo geral | 46 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 46 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODOS | 47 |
| 3.1 | Tipo de estudo | 47 |
| 3.2 | População | 47 |
| 3.3 | Descrição das variáveis | 49 |
| 3.4 | Análise estatística | 49 |
| 3.5 | Aspectos éticos | 50 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 51 |
| 4.1 | Linha de tempo do estudo | 51 |
| 4.2 | Análise comparativa | 55 |
| 4.3 | Avaliação da resposta terapêutica | 60 |
| 4.4 | Eventos adversos | 64 |
| 5 | CONCLUSÕES | 68 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 69 |
| | REFERÊNCIAS | 70 |
| | ANEXO A – DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, 16/05/2013 | 80 |
| | ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO | 81 |
| | ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP | 84 |
| | ANEXO D – TRABALHO PUBLICADO | 85 |

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal que resulta da transformação neoplásica de células-tronco hematopoéticas e corresponde aproximadamente a 15% das leucemias (QUINTAS-CARDAMA; CORTES, 2006; TEFFERI; VARDIMAN, 2008; VARDIMAN et al, 2009). Apresenta uma anormalidade citogenética específica, o cromossomo Philadelphia (Ph_1), derivado da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22; a $t(9;22)$, resultando na formação de um cromossomo 22 mais encurtado. A consequência molecular desta alteração é a codificação de uma proteína híbrida, ou de fusão, BCRABL1 (breakpoint cluster region-abelson), com atividade de tirosina quinase e capacidade autônoma de ativação, responsável tanto pela patogênese da leucemia, como pela instabilidade genética associada à sua progressão (FADERL et al, 1999; HEHLMANN; HOCHHAUS; BACCARANI, 2007).

A proteína aberrante desencadeia liberação de efetores da proliferação celular descontrolada, com consequente hiperplasia mielóide sucedida pelos sintomas da fase crônica da LMC. Sem tratamento, a doença progride para crise blástica, reproduzindo o comportamento de uma leucemia aguda. Este avançado estágio da doença assume um fenótipo agressivo e é quase sempre fatal em poucos meses (KANTARJIAN et al, 1987; SAUSSELE; SILVER, 2015).

O desenvolvimento dos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL (ITQ), iniciado há quinze anos, tem revolucionado o tratamento da LMC: o uso desta classe de medicamentos alterou o curso da doença. Os pacientes que tinham sobrevida estimada de cinco a seis anos após o diagnóstico apresentam hoje sobrevida semelhante à da população em geral, se obtiverem e conseguirem manter uma resposta molecular profunda (DRUKER; TAMURA; BUCHDUNGER, 1996; DRUKER; TALPAZ; RESTA, 1999; DRUKER et AL, 2006).

O primeiro inibidor desenvolvido foi o Mesilato de Imatinibe (MI). Este medicamento atua competindo pelo sítio de ligação do ATP da tirosina quinase, restaurando, assim, o mecanismo de morte celular. Apesar da mudança de paradigma no tratamento da LMC, aproximadamente um terço dos pacientes em fase crônica tratado com MI desenvolve resistência ou intolerância ao fármaco (SANTOS et al, 2011). Objetivando-se aperfeiçoar o tratamento, foram desenvolvidos os inibidores de tirosina quinase de segunda geração: nilotinibe, dasatinibe e busotinibe. O ponatinibe, ITQ de terceira geração, é o único que atua contra a mutação T315I (EIRING et al, 2011).

Diversos estudos têm demonstrado que a resposta terapêutica com o MI está diretamente associada à concentração plasmática do fármaco (PICARD et al, 2007).

Uma das causas que pode contribuir para a diminuição da concentração do fármaco no plasma é a falta de adesão do paciente ao tratamento, fato que pode impactar diretamente na resposta terapêutica (MARIN et al, 2010).

Exatamente por se tratar de uma terapia inovadora, o uso dos ITQ envolve custo financeiro significativo. Por razões econômicas, a utilização de medicamentos genéricos está cada vez mais aceita e regulamentada pelas autoridades de saúde. Existe, nesta tendência, um problema potencial para medicamentos com uma margem terapêutica estreita, se o controle de qualidade ou de bioequivalência não for o ideal. Muitos países em desenvolvimento não têm os recursos ou os conhecimentos técnicos para realizar o controle de qualidade adequado, resultando em ampla distribuição de medicamentos de baixa qualidade ou até mesmo falsificados (BRASIL, 1999b; BRASIL, 2003c).

Mesmo em países onde os procedimentos são bem regulados, fármacos não apropriados chegam ao mercado ao longo do tempo. A OMS iniciou programas para prevenir a distribuição de preparações precárias e elaborou diretrizes para testes de bioequivalência com base em produtos de referência (WHO, 1999).

As leis e as normas para a aprovação de medicamentos genéricos preconizam a avaliação, somente da Equivalência Farmacêutica, sem exigir a comprovação da Equivalência Terapêutica entre os medicamentos. Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos.

A Equivalência Terapêutica preconiza, adicionalmente, a realização de estudos clínicos com os medicamentos em fase de teste para assegurar sua ação terapêutica e perfil de efeitos adversos. Esta segunda etapa envolve, portanto, conseqüente aumento dos gastos envolvidos.

Este conceito, além de novo, tem definições diferentes nas agências reguladoras da Europa e Estados Unidos da América o que dificulta ainda mais seu entendimento e efetivo cumprimento para o bem-estar do paciente (CHEN, 2001).

1.1 Leucemia Mielóide Crônica

1.1.1 Epidemiologia

A incidência global da LMC é de 1 a 2 casos para cada 100 mil habitantes por ano e representa aproximadamente 15% de todas as leucemias (KUJAWSKI, TALPAZ, 2007; HÖGLUND et al, 2013). A LMC é um pouco mais comum no sexo masculino, com taxa de incidência de 1,3 a 1,5:1 (QUINTAS-CARDAMA; CORTES, 2006; MENDIZABAL; GARCIA-GONZALEZ; LEVINE, 2013; AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE, 2014).

A etiologia da LMC é essencialmente desconhecida. A radiação ionizante é o único fator de risco estabelecido, tendo sido associada ao aumento dos casos de LMC em sobreviventes da bomba atômica (HEYSSEL et al, 1960; CORSO et al, 1995). Os resultados de estudos recentes sugeriram uma associação fraca entre tabagismo e LMC e exposição ocupacional ao benzeno e LMC, mas os fatos ainda não foram confirmados por outros estudos (BJÖRKHOLM et al, 2013; MUSSELMAN et al, 2013). Trabalhos baseados em registros populacionais não encontraram aumento de risco familiar na LMC (BJÖRKHOLM et al, 2013). Não há vírus oncogênicos envolvidos e não existem medidas profiláticas para evitar a ocorrência desta doença (REDAELLI; BELL; CASAGRANDE, 2004).

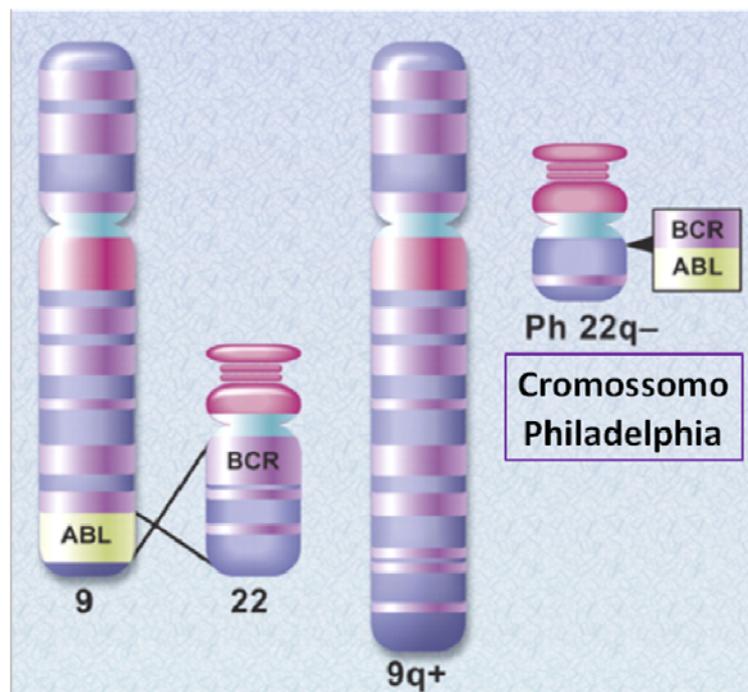
A idade média de apresentação é dependente da região geográfica. A idade média ao diagnóstico é de 65 anos nos EUA (HOWLADER et al, 2016). Já na África e na América Latina, os pacientes com LMC são diagnosticados em idade mais jovem, em média com 15 anos a menos, em comparação com a Austrália, com a Europa e com os Estados Unidos da América (QUINTAS-CARDAMA; CORTES, 2006; MENDIZABAL; GARCIA-GONZALEZ; LEVINE, 2013). A literatura brasileira confirma a ocorrência da doença em pacientes mais jovens. Estudos nacionais mostram que a mediana de idade é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional (CAMPOS et al, 2006; BORTOLHEIRO, 2007). Casuísticas nacionais mostram mediana de idade ao diagnóstico dos pacientes com LMC entre 40 e 46 anos (FUNKE et al, 2005; LORAND-METZE et al, 2005; CAMPOS et al, 2006; REIS et al, 2013).

1.1.2 Fisiopatologia

A Biologia Molecular da LMC

A descoberta do cromossomo Philadelphia (Ph_1), em 1960, como a primeira anomalia cromossômica consistente associada a um tipo específico de leucemia foi um avanço na biologia do câncer (NOWELL; HUNGERFORD, 1960). Treze anos foram necessários, para que fosse compreendido que o cromossomo Ph_1 é o resultado de uma translocação recíproca $t(9;22)$. Mais outra década se passou, até que a consequência desta translocação fosse identificada e demonstrasse o envolvimento do proto-oncogene ABL no cromossoma 9 e um gene previamente desconhecido no cromossomo 22, mais tarde denominado BCR, breakpoint cluster region (ROWLEY, 1973; BARTRAM et al, 1983; GROFFEN et al, 1984). A figura 1 ilustra um esquema representativo da assinatura genética da LMC.

Figura 1 – Representação esquemática da translocação $t(9;22)(q34;q11)$.

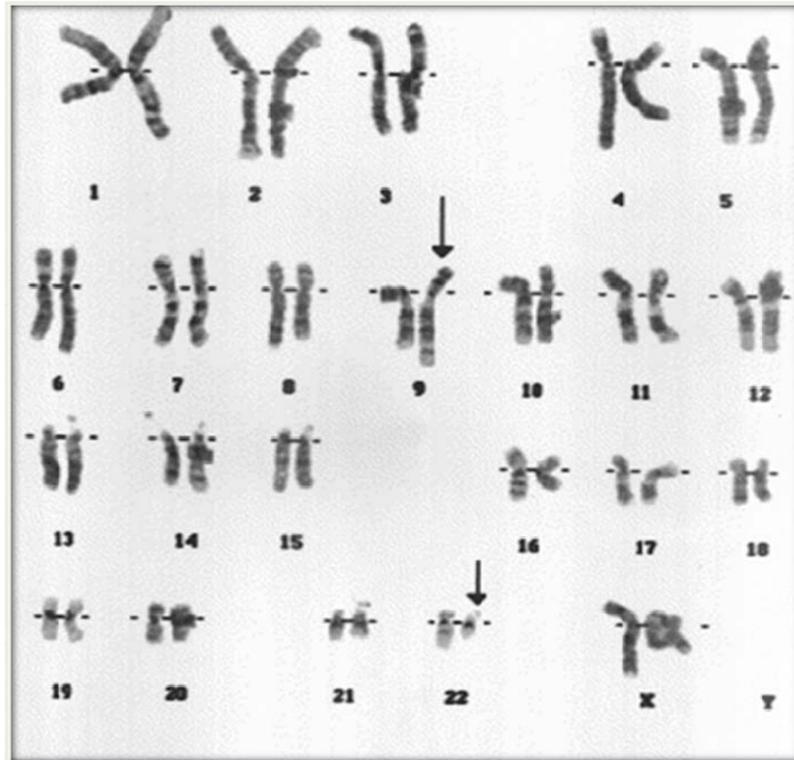


Fonte: DRUKER, 2008

Nota: Os genes ABL e BCR estão localizados nos braços longos dos cromossomos 9 e 22, respectivamente. Com a translocação $t(9;22)$, ocorre troca recíproca de material entre os dois cromossomos, gerando um cromossomo 9 maior ($9q+$) e um 22 menor ($22q-$), denominado cromossomo Philadelphia (Ph), que reúne os genes BCR e ABL.

Depois da ocorrência da translocação, o novo cromossomo 9 aumenta de tamanho em função do ganho de material genético, enquanto o novo 22 apresenta tamanho encurtado, facilmente visualizado no cariograma da figura 2.

Figura 2 – Exame citogenético de paciente portador de Leucemia Mielóide Crônica.



Fonte: <http://www.biology-pages.info/P/Ph1Karyotype.gif>

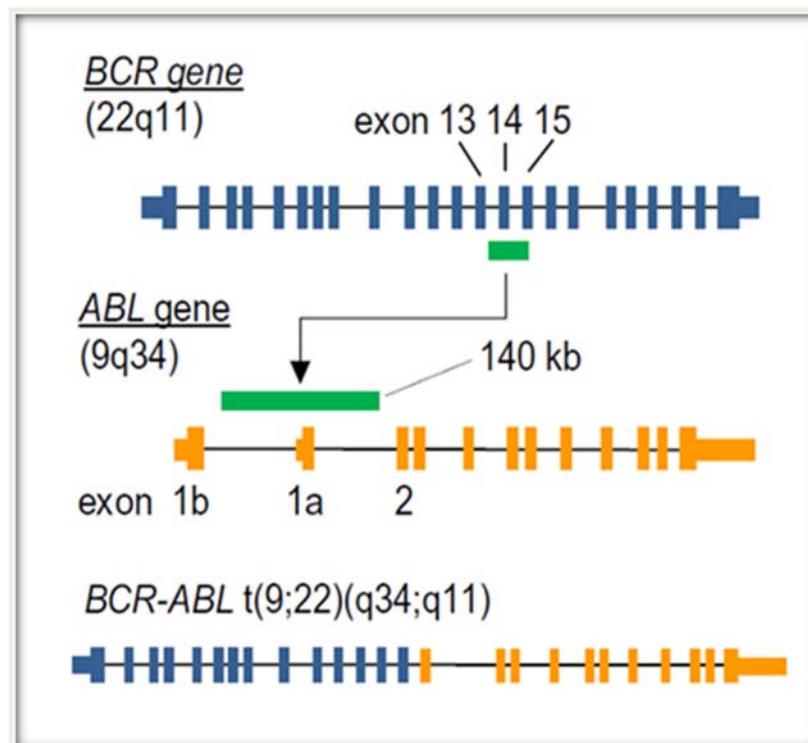
Nota: Ideograma de cariótipo humano. As setas indicam os cromossomos alterados após a translocação t(9;22) – cromossomo 9 alongado e 22 encurtado. Método: Bandeamento G.

Uma nova proteína passa a ser codificada exibindo capacidade autônoma de ativação. Esta tirosina quinase com atividade desregulada foi assim definida como o princípio patogênico da LMC. Os primeiros modelos animais foram desenvolvidos (DALEY; VAN ETTEN; BALTIMORE, 1990). A partir de 1998, todo esse conhecimento foi transferido da pesquisa básica para a prática clínica, com a chegada dos inibidores de tirosina quinase que inibem seletivamente o crescimento de células BCR-ABL positivas *in vitro* (DRUKER; TAMURA; BUCHDUNGER, 1996; DEININGER, et al, 1997) e *in vivo* (DRUKER; TALPAZ; RESTA, 1999).

A proteína Abl normal apresenta peso molecular de 145-kD e exibe importante papel fisiológico. Ela está envolvida na regulação do ciclo celular (KIPREOS; WANG, 1987; SAWYERS et al, 1994), na resposta celular ao estresse genotóxico (YUAN et al, 1999) e na transmissão de informações sobre o microambiente celular através de sinalização pelas integrinas (LEWIS; SCHWARTZ, 1998; TYBULEWICZ et al, 1991; VAN ETTEN, 1999). A proteína BCR normal, com peso molecular de 160-kD, é expressa de forma onipresente. Alguns estudos apontam a favor de um papel de transdução de sinal exercido pela proteína, mas a sua verdadeira relevância biológica continua por ser determinada (VONCKEN et al, 1995; VONCKEN et AL, 1998).

Após a ocorrência da translocação, o organismo vivencia um desequilíbrio na homeostase da regulação celular. Os pontos de ruptura no gene ABL no cromossomo nove podem ocorrer em qualquer lugar sobre uma extensa área na sua extremidade 5' (MELO, 1996), conforme ilustrado na figura 3.

Figura 3 – Localização possível dos pontos de quebra nos genes BCR e ABL.



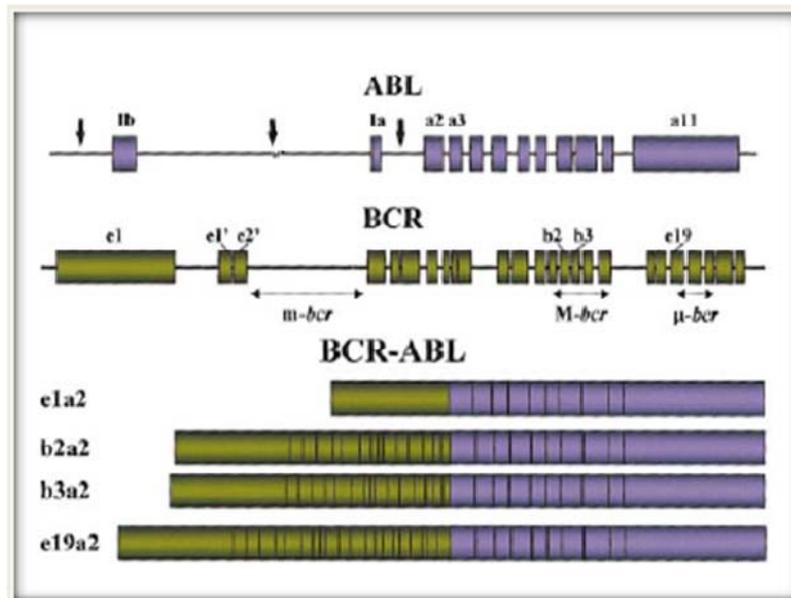
Fonte: CHEREDA; MELO, 2015.

Nota: As duas regiões em verde identificam os locais onde é possível ocorrer o ponto de quebra nos genes BCR (em azul) e ABL (em laranja). A localização exata da quebra acontece entre os éxons 13,14 e 15 no gene BCR, e, na região de 140 kilobases compreendida entre os éxons 1b e 2, no gene ABL. Na parte inferior da figura, está representada a consequência molecular da translocação t(9;22)(q34;q11): o produto de fusão BCRABL1.

Independente da localização exata do ponto de quebra ocorrida durante a translocação, observa-se a produção de uma molécula de mRNA em que as sequências BCR se fundem ao ABL.

Em contraste com a proteína ABL, os pontos de rompimento dentro da proteína BCR se localizam em uma das três regiões chamadas de “pontos de quebra BCR”: na região menor (*m-bcr*), na região maior (*M-bcr*) ou ainda na menor de todas elas, a microrregião (*μ-bcr*). A figura 4 indica os pontos mencionados e os transcritos decorrentes destas quebras.

Figura 4 – Transcritos resultantes da quebra nos genes BCR e ABL.



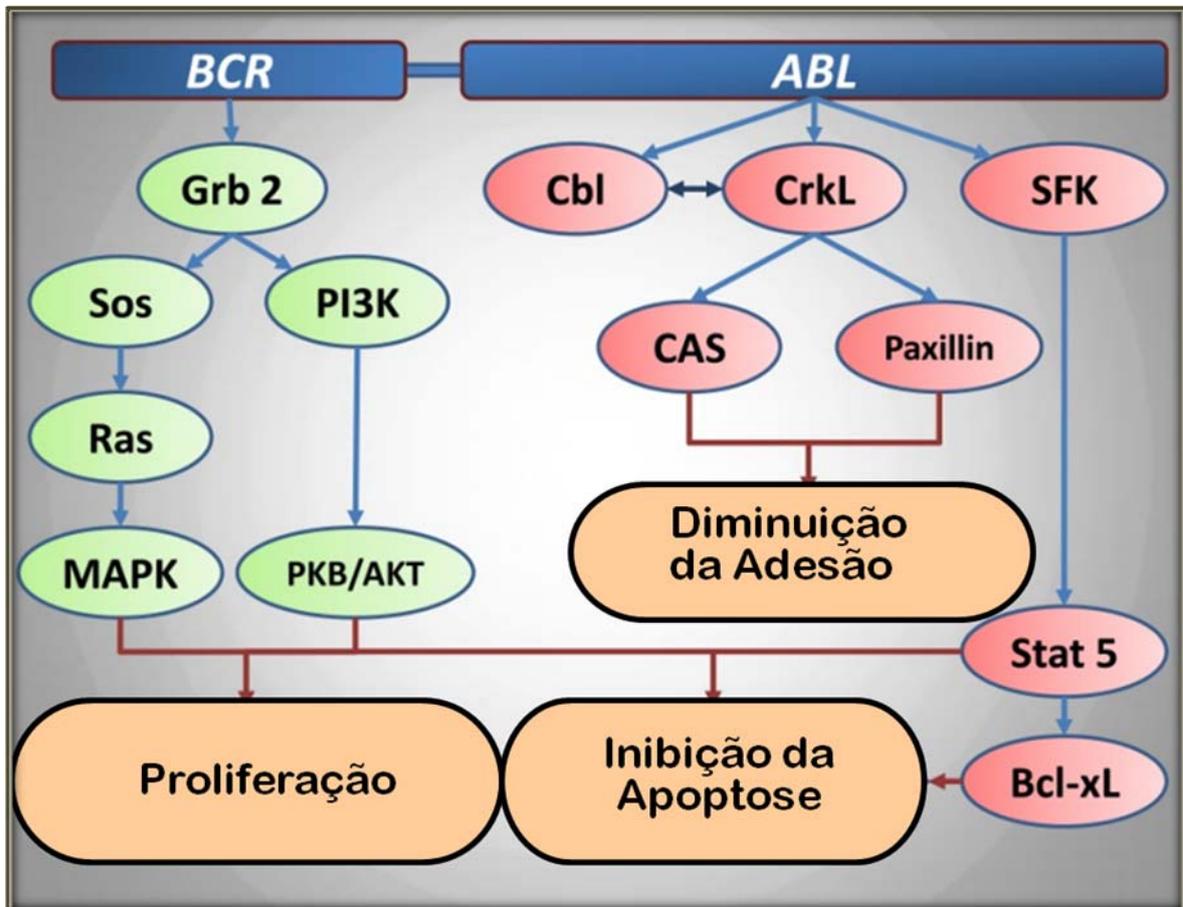
Fonte: DEININGER; GOLDMAN; MELO, 2000.

Nota: Os pontos de rompimento dentro da proteína BCR podem estar localizados na região menor (*m-bcr*), na região maior (*M-bcr*) ou ainda na menor de todas elas, a microrregião (*μ-bcr*). De acordo com a região onde aconteceu a quebra no gene BCR, será o tamanho do fragmento do gene na proteína de fusão gerando os transcritos “e1a2”, “b2a2”, “b3a2” e “e19a2” com evidente aumento de sua dimensão final.

Na maioria dos pacientes com LMC e em cerca de um terço dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda Ph-positiva (LLA), a ruptura incide dentro de uma área entre os éxons BCR de 12-16 (originalmente designado por B1-B5), definida como “Major breakpoint cluster region” (*M-bcr*). Uma proteína quimérica BCR-ABL, com peso molecular de 210-kD (BCR-ABL1) é formada a partir deste mRNA (MELO et al, 1994; RAVANDI; CORTES; ALBITAR, 1999).

A via BCR-ABL pode ser dividida em três partes: proliferação/diferenciação, apoptose e adesão. Cada uma destas funções celulares é desempenhada por um grupo de proteínas diferentes. A figura 5 elucida, de maneira resumida, a via de sinalização BCR-ABL.

Figura 5 – Representação esquemática da via de sinalização BCR-ABL1.



Fonte: Adaptado de ZAHARIEVA et al, 2013.

Nota: A proteína BCR-ABL1 ocasiona a ativação aberrante das vias de sinalização entre as células e ativa uma cascata de proteínas que acelera a proliferação celular, inibe a apoptose e promove a diminuição da adesão ao estroma medular. Várias são as proteínas envolvidas em cada uma destas ações. Em verde estão marcadas as proteínas relacionadas ao BCR. Em vermelho estão marcadas as proteínas controladas pelo ABL. Legenda: Grb 2 – *growth factor receptor-bound protein 2*; Sos – *Son of sevenless homolog1*; PI3K – *phosphatidylinositol-3-kinase*; Ras – *family of related proteins of "Rat sarcoma"*; MAPK – *Mitogen-activated protein kinase*; PKB/AKT – *protein kinase B or Akt, serine/threonine kinases*; Cbl – *Casitas B-lineage Lymphoma*; CrkL – *avian retrovirus CT10 regulator-like kinase*; SFK – *Src family of protein tyrosine kinases*; CAS – *cellular apoptosis susceptibility*; STAT5 – *signal transducer and activator of transcription 5*; Bcl-xL – *B-cell lymphoma-extra large*.

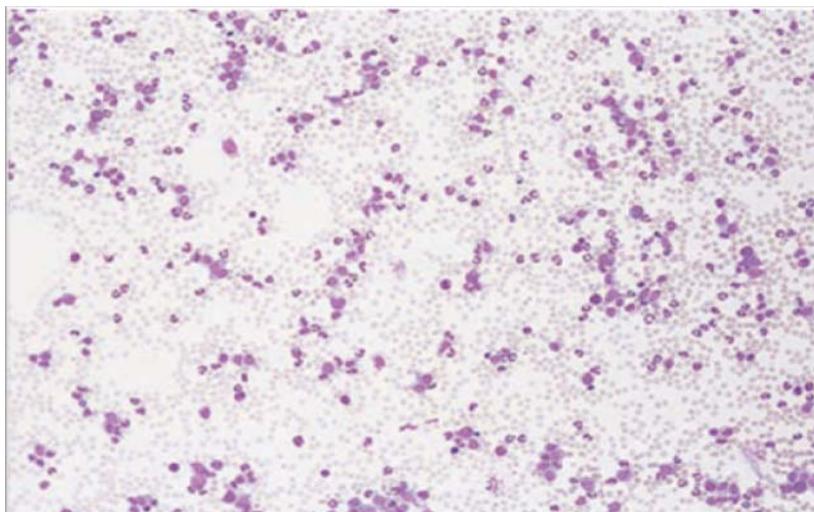
A proteína BCR-ABL ativa uma cascata de proteínas que aceleram a divisão celular, inibem a apoptose e a reparação do DNA, e causam efeito mutagênico e instabilidade genômica através do estímulo para a produção de espécies reativas de oxigênio. Além disso, ela fosforila proteínas do citoesqueleto, e promove aumento da mobilidade, redução da adesão celular e conseqüente interação anormal com o estroma medular (DEININGER; GOLDMAN; MELO, 2000). Estas alterações compreendem a base fisiopatológica do desenvolvimento da LMC.

1.1.3 Diagnóstico

De curso trifásico, a LMC costuma ser diagnosticada em sua fase crônica (FC) e evolui de forma lenta, mas progressiva. O diagnóstico é realizado pelos achados clínicos, hematológicos, citogenéticos e moleculares do sangue periférico e medula óssea (QUINTAS-CARDAMA; CORTES, 2006). Os principais sinais e sintomas na apresentação inicial são: fadiga, anorexia, anemia, perda ponderal, desconforto abdominal decorrente da esplenomegalia e episódios de infecção ou hemorragia. Ainda assim, uma proporção significativa dos pacientes é assintomática, com diagnóstico acidental realizado após exame de rotina (QUINTAS-CARDAMA; CORTES, 2006; QUINTAS-CARDAMA; CORTES, 2009).

O hemograma costuma evidenciar leucocitose neutrofílica, além da presença de células imaturas. Caracteristicamente, é encontrado um desvio à esquerda com predomínio de granulócitos neutrófilos, além de significativa representação anômala de células mais jovens decorrentes da redução da sua adesão ao estroma medular. A maioria dos pacientes tem basofilia e eosinofilia. Ao diagnóstico, a hemoglobina pode ser normal ou pode haver discreta anemia, e o número de plaquetas é geralmente normal ou elevado, havendo plaquetopenia ao diagnóstico em 5% dos casos (DEININGER; GOLDMAN, 2000). A figura 6 exibe uma distensão de sangue periférico com leucocitose, própria da fase proliferativa da LMC FC.

Figura 6 – Distensão de sangue periférico na fase crônica da Leucemia Mielóide Crônica.

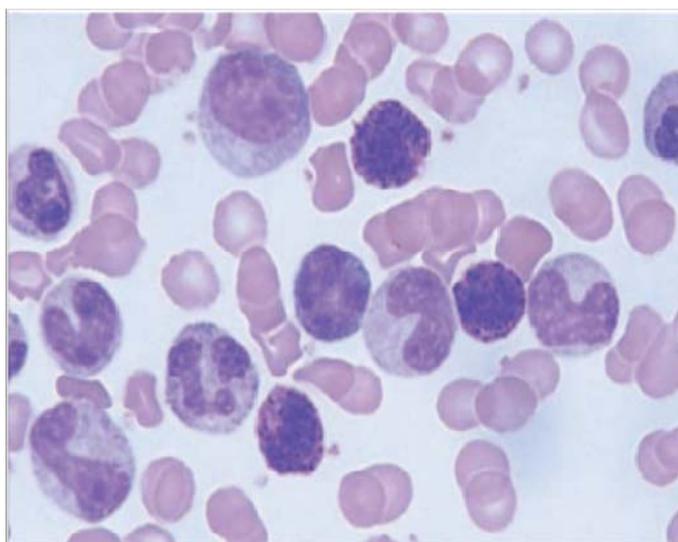


Fonte: RODAK, 2002.

Nota: A figura revela, em pequeno aumento, a leucocitose significativa. Coloração: Hematoxilina eosina. Aumento: x100.

A figura 7 indica a composição alterada do sangue periférico com aumento dos eosinófilos e basófilos, além da presença de células imaturas da linhagem granulocítica.

Figura 7 – Distensão de sangue periférico na fase crônica da Leucemia Mielóide Crônica, em maior aumento.

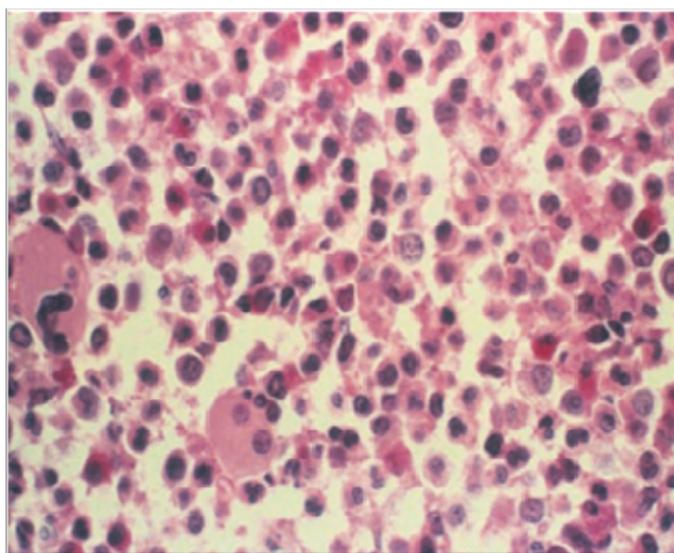


Fonte: RODAK, 2002.

Nota: A figura destaca a presença, no sangue periférico, de neutrófilos imaturos além de basofilia. Coloração: Hematoxilina eosina. Aumento: x1000.

No aspirado medular, é encontrada hiper celularidade às custas do setor granulocítico, além de hiperplasia megacariocítica. Um grau variável e progressivo de espessamento das fibras de reticulina é esperado na LMC. A figura 8 mostra uma distensão de amostra de sangue medular em paciente portador de LMC FC, com aumento da celularidade além de evidente hiperplasia granulocítica e megacariocítica.

Figura 8 – Distensão de aspirado medular na fase crônica da Leucemia Mielóide Crônica.



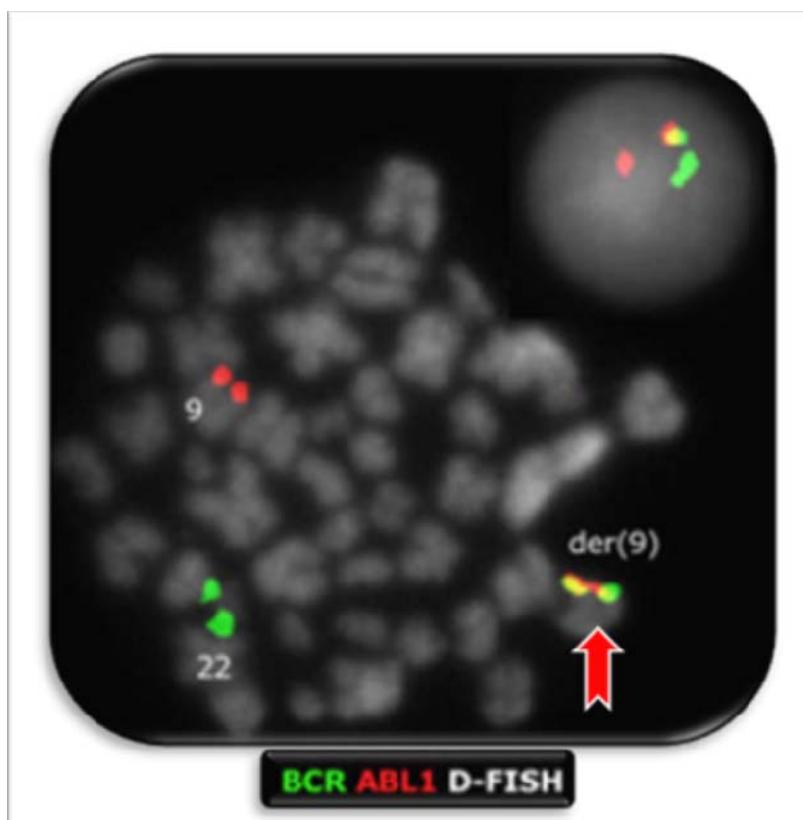
Fonte: RODAK, 2002.

Nota: Evidente hiper celularidade com aumento dos granulócitos e megacariócitos. Coloração: Hematoxilina eosina. Aumento: x400.

O diagnóstico da doença é confirmado pela identificação do cromossomo Ph1 por citogenética convencional (técnica de bandeamento G), ou através da detecção do gene BCR-ABL1, por método de biologia molecular (QUINTAS-CARDAMA; CORTES, 2006).

Em alguns casos, o cromossomo Ph₁ não pode ser detectado através do método clássico, e a confirmação é feita pela citogenética molecular ou hibridização *in situ* fluorescente (FISH), como ilustra a figura 9.

Figura 9 – Hibridização *in situ* fluorescente (FISH).



Fonte: BIXBY; TALPAZ, 2009.

Nota: O BCR no cromossomo 22 está marcado em verde. O ABL no cromossomo 9 é assinalado em vermelho. A justaposição BCR-ABL1 pode ser facilmente identificada pela tonalidade verde-amarelo-vermelho, conforme destacado pela seta.

Embora a maioria dos pacientes com LMC apresente a translocação clássica $t(9;22)(q34;q11.2)$, translocações variantes no cromossomo Ph estão presentes em 5 a 10% dos casos de LMC. Estas são classificadas como variantes simples quando envolvem o cromossomo 22 e outro cromossomo que não o 9, e variantes complexas, quando envolvem os cromossomos 9, 22 e mais um ou outros cromossomos (VALENCIA et al, 2009).

Uma triagem para BCR-ABL1, por meio da técnica de *polymerase chain reaction* (PCR), é geralmente realizada, se um hemograma completo evidencia uma contagem de granulócitos significativamente elevada.

De forma curiosa, o transcrito BCR-ABL1 também pode ser detectado, por métodos de PCR especialmente sensíveis, em indivíduos saudáveis. A hipótese é que, nestes casos, a translocação ocorra em uma célula hematopoiética sediada em ambiente que é incapaz de apoiar a transformação leucêmica. É possível que certas anormalidades específicas, por exemplo, genes de fusão, conhecidos por sua associação com a leucemia, venham a ser produzidas de forma relativamente freqüente em células humanas, mas exigem que outros eventos simultâneos ou subseqüentes ocorram para a concretização do processo neoplásico (BOSE, 1998).

Após o diagnóstico e antes do início da terapia, é calculado um escore para a estratificação do risco da doença. Na literatura, vários autores estabeleceram diferentes tipos de escores. O mais usado deles é o escore de Sokal (SOKAL et al, 1984), seguido pelo escore de Hasford (HASFORD et al, 1998) e o de EUTOS – European Treatment Outcome Study (HASFORD et al, 2011). Enquanto os dois primeiros foram designados para discriminar três grupos de pacientes com diferentes probabilidades de sobrevida (baixo risco, risco intermediário e alto risco), o terceiro escore foi instituído para distinguir a probabilidade de obtenção da resposta citogenética completa entre dois grupos de portadores de LMC.

Mais recentemente, em 2016, um quarto escore de risco foi publicado pelo grupo europeu *European Leukemia Network*, denominado ELTS (*European Treatment and Outcome Study Long-term Survival*). O novo escore ELTS fornece a avaliação prospectiva da eficácia antileucêmica a longo prazo e a sobrevida global de pacientes em tratamento com imatinibe, em primeira linha. Os autores almejam que a pontuação ELTS seja considerada para o planejamento, análise e interpretação dos resultados, estratificados pelo risco, nos ensaios clínicos. Ele fornece uma base para o desenvolvimento de escolhas de tratamento adaptadas ao risco (PFIRRMANN et al, 2016).

1.1.4 Curso clínico

De maneira clássica, a história natural da LMC apresenta evolução trifásica: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB). Antes do uso dos ITQ, a sobrevida média após o diagnóstico era de aproximadamente três anos (ILARIA, 2005; MELO; BARNES, 2007).

Na fase crônica, ocorre expansão das células granulocíticas, com manutenção da capacidade de diferenciação celular, e o manejo terapêutico é de fácil controle. A atividade desregulada da proteína BCRABL1 contribui para a transformação maligna da doença, por aumentar a proliferação, diminuir a apoptose das células leucêmicas e favorecer a instabilidade genética.

A fase acelerada surge após um período variável do diagnóstico, de poucos meses a alguns anos, e caracteriza-se pelo agravamento do quadro clínico com presença de sintomas constitucionais, aumento do tamanho do baço, além de resistência progressiva à terapia medicamentosa. Ocorre um aumento de blastos na medula óssea e no sangue periférico, progressão da leucocitose e basofilia no sangue periférico, anemia e trombocitopenia (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

Com a evolução, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação, e a doença passa a ser de mais difícil controle, progredindo para uma leucemia aguda de curso fatal breve na maioria dos casos (BACCARANI et al, 2009; KANTARJIAN et al, 1987). Gradativamente, as células adquirem potencial proliferativo e perdem atividade apoptótica.

A classificação da fase da doença é baseada em achados hematológicos, evolução clonal e presença de doença extra-medular.

Embora a fase acelerada da LMC venha se tornando menos comum na era da terapia com os ITQ, não há critérios universalmente aceitos para sua definição. Entre as classificações mais utilizadas, está a da Organização Mundial da Saúde, em inglês, World Health Organization (WHO), recentemente revista e atualizada (ARBER et al, 2016; CAMPO et al, 2008).

A figura 10 enumera os critérios de definição da fase acelerada da LMC, desta classificação. Qualquer um dos parâmetros descritos, é suficiente para estabelecer a fase acelerada da patologia, quer isolado ou em combinação.

Figura 10 – Critérios diagnósticos da fase acelerada da Leucemia Mielóide Crônica.

| FASE ACELERADA (OMS, 2016) | |
|---|---|
| CRITÉRIOS HEMATOLÓGICOS / CITOGENÉTICOS | CRITÉRIOS “PROVISÓRIOS” DE RESPOSTA AOS ITQ |
| Persistência ou aumento da leucometria ($>10 \times 10^9/L$), não responsivos à terapia | Resistência hematológica ao primeiro ITQ |
| Persistência ou aumento da esplenomegalia, não responsivos à terapia | Resistência hematológica, citogenética ou molecular a dois ITQ (uso seqüencial) |
| Trombocitose persistente ($> 1.000 \times 10^9/L$), não responsiva à terapia | Ocorrência de duas ou mais mutações no BCR-ABL1 durante a terapia ITQ |
| Trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9/L$), não relacionada à terapia | |
| Basófilos no sangue periférico $\geq 20\%$ | |
| Blastos no sangue periférico e/ou medula óssea 10-19% | |
| Anormalidades cromossômicas adicionais, cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2 | |
| Ocorrência de nova anormalidade clonal nas células Ph+ durante a terapia | |

Fonte: Adaptado de ARBER et al, 2016.

Nota: OMS: Organização Mundial da Saúde; ITQ: Inibidores de tirosina quinase; Ph+: Cromossomo Philadelphia positivo. Qualquer um dos critérios, isolado ou em combinação, define a fase acelerada da doença.

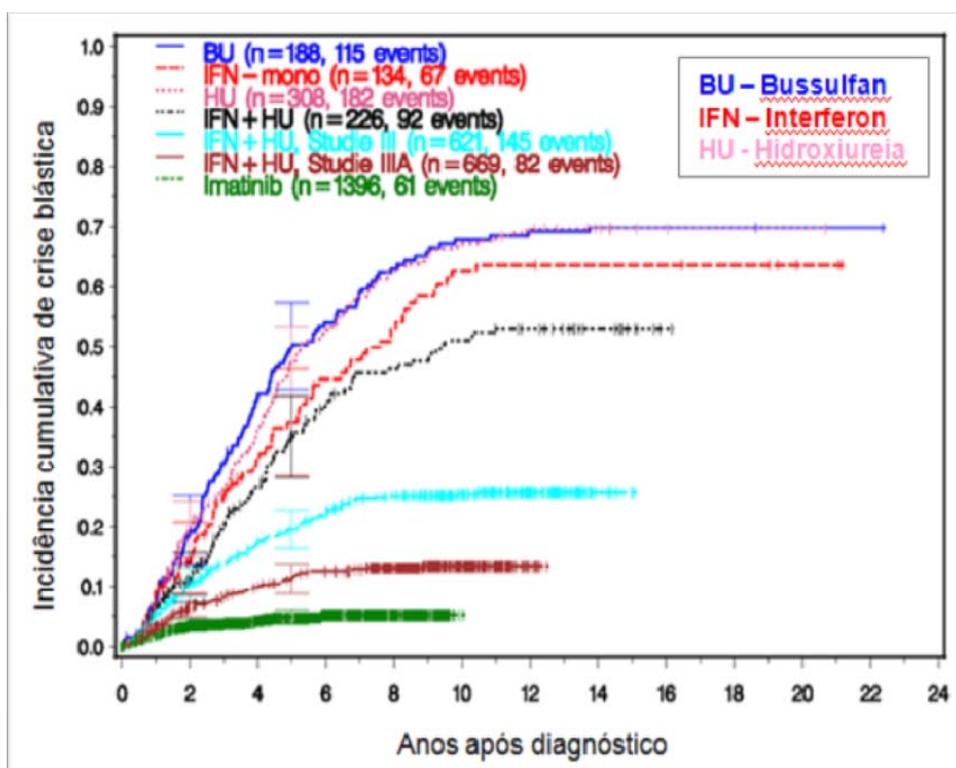
A revisão manteve os critérios hematológicos e citogenéticos tradicionais que foram suplementados por parâmetros acessórios, atribuídos à evolução clonal, e manifestados pela evidência de resistência aos inibidores da tirosina quinase (ITQ). As anormalidades citogenéticas adicionais compreendem danos acrescidos à translocação t(9;22) como um segundo Ph, isocromossomo 17, trissomia 8 ou trissomia 19. Na atualização, os critérios de resposta ao tratamento com os ITQ, ainda são considerados “provisórios”, aguardando dados adicionais (ARBER et al, 2016).

A maioria dos pacientes, em torno de 85-90%, é diagnosticada durante a fase crônica (MÜLLER, 2009). Alguns poucos pacientes estão em crise blástica (CB) por ocasião do diagnóstico. Esta percentagem varia entre 0,9 e 6,7% (AHMED et al, 2009; MOTTALIB et al, 2014; TARDIEU; BRUN-STRANG; BERTHAUD, 2005). Os pacientes são classificados como portadores de CB da patologia, quando apresentam uma contagem de blastos $\geq 20\%$ no sangue periférico ou na medula óssea, ou, se forem encontrados infiltrados extramedulares da doença, condição também denominada de sarcoma granulocítico.

O fenótipo da crise blástica pode ser mielóide, linfóide ou, em casos raros, misto. A crise blástica mielóide é predominantemente observada em uma proporção de 2:1 (KANTARJIAN et al, 1987; SAUSSELE; SILVER, 2015).

As células leucêmicas na doença avançada perdem a capacidade de sofrer diferenciação terminal, resultando numa expansão de células primitivas, que podem estar localizadas em tecidos não hematopoiéticos. O exato mecanismo de progressão da doença é desconhecido, contudo, outras mutações são normalmente detectadas. A evolução para a leucemia aguda quase invariavelmente provoca a mortalidade dos pacientes por infecção, hemorragia ou síndrome anêmica, decorrentes do quadro de insuficiência medular secundária à infiltração maciça de blastos (MELO, 2007). Nesse estágio da doença, muitos pacientes evoluem para óbito entre três e seis meses.

Figura 11 – Incidência cumulativa de crise blástica segundo o tipo de tratamento.



Fonte: SAUSSELE; SILVER, 2015.

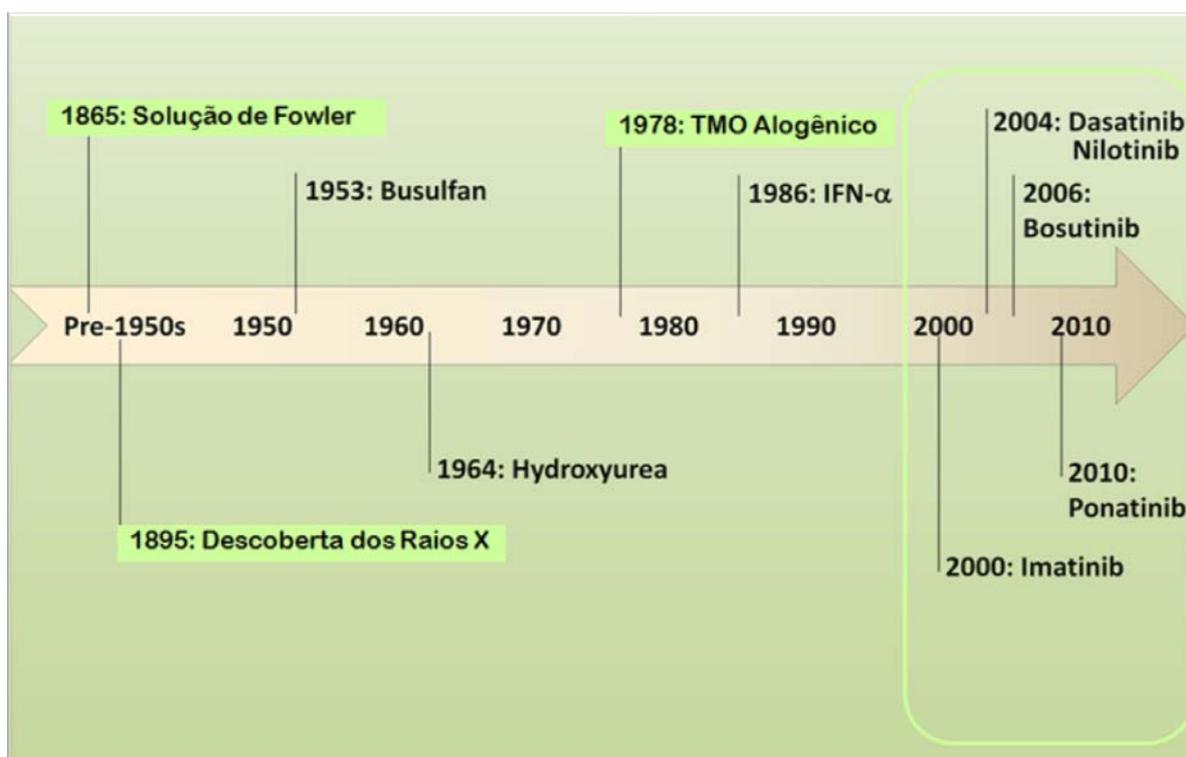
Nota: Diminuição da incidência de progressão para crise blástica da doença de acordo com o tipo de tratamento. Uma melhora progressiva pode ser evidenciada ao longo do tempo com o avanço das classes de medicação. Na cor verde bandeira está a curva associada ao uso do imatinibe que apresenta a menor incidência cumulativa de crise blástica do gráfico.

Ao longo dos anos, com a evolução do conhecimento e conseqüente avanço terapêutico, é possível observar o impacto da utilização dos inibidores de tirosina quinase na incidência cumulativa de crise blástica nos pacientes portadores de LMC, como evidencia a figura 11 (HEHLMANN; HEIMPEL; HASFORD, 1994; HEHLMANN; BERGER; PFIRRMANN, 2003; HUGHES; BRANFORD, 2009).

1.1.5 Tratamento

O tratamento da LMC pode ser dividido, ao longo dos últimos 50 anos, em três eras distintas. A primeira, dos medicamentos citotóxicos, sucedida por um período em que havia a escolha entre as opções do TCTH e do alfa interferon e, mais recentemente, a era dos inibidores de tirosina quinase (ITQ). A figura 12 desvela de forma esquemática a evolução histórica do tratamento da LMC.

Figura 12 – História do tratamento na Leucemia Mielóide Crônica.



Fonte: Adaptado de SANTOS et al, 2011.

Nota: Evolução cronológica das descobertas e aplicação clínica das terapias na LMC. Antes de 1950, eram utilizadas abordagens paliativas. A seguir, foram usados Bussulfan e Hidroxiureia com controle temporário da leucometria. Na década de setenta passou a ser utilizado o transplante de medula óssea, seguido do interferon. Nos últimos quinze anos, os inibidores de tirosina quinase alteraram a abordagem terapêutica da doença ao oferecer a modificação da história natural da patologia.

Após a descrição da doença até a década de cinquenta, as alternativas terapêuticas recaíam sobre modalidades paliativas: solução de Fowler composta por arseniato de potássio ou radioterapia esplênica (ARONSON, 1994).

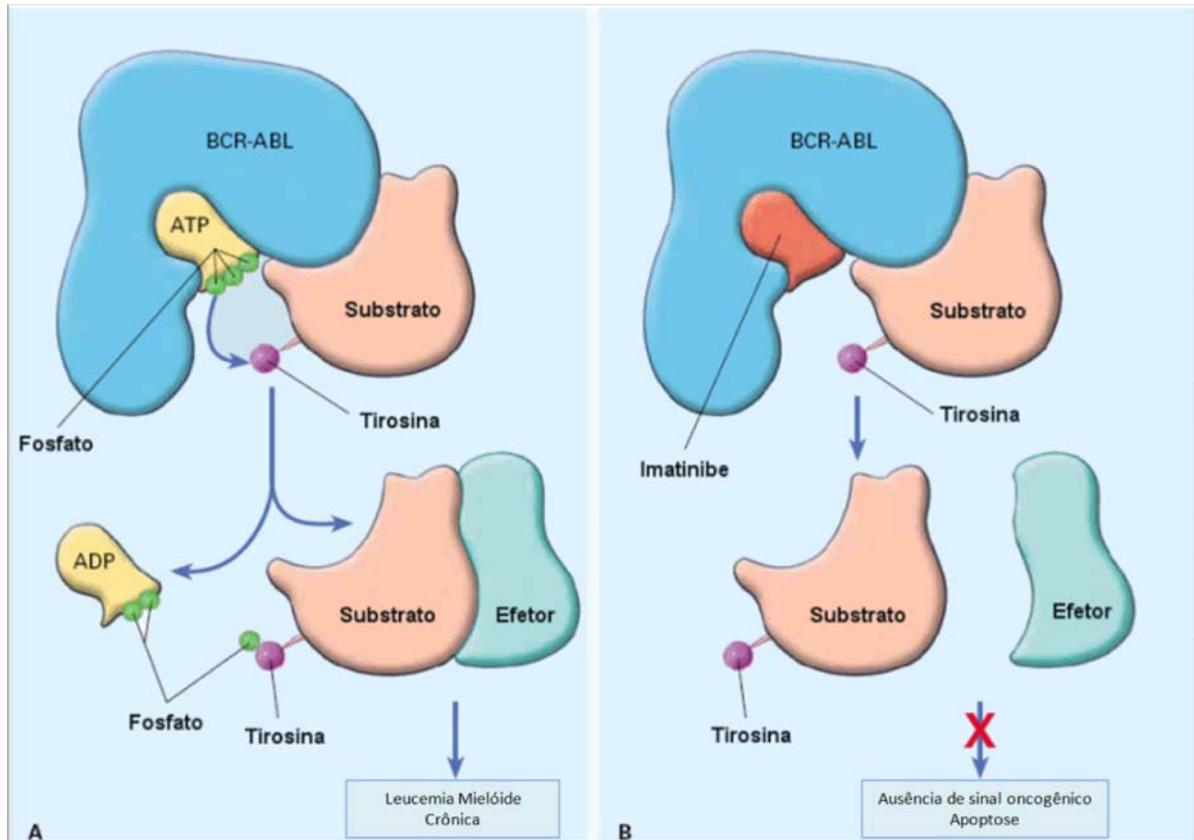
O uso do bussulfano, nos anos 1950, e da hidroxiiureia, na década seguinte, obteve a primeira descrição de resposta hematológica, com diminuição da contagem dos leucócitos (DEININGER, 2008).

Duas novas abordagens foram introduzidas no início dos anos oitenta: o transplante e o interferon. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento capaz de determinar grande supressão do clone leucêmico, que oferece a esperança de cura da doença (DEININGER, 2008). Em contrapartida, apresenta risco de vida relacionado ao método, bem como a possibilidade de desenvolvimento da doença do enxerto. A doença do enxerto contra hospedeiro, também conhecida como DECH ou GVHD (do inglês *graft-versus-host disease*), é uma complicação comum do transplante de medula óssea alogênico no qual células imunes funcionais da medula óssea transplantada, atacam células e tecidos do organismo receptor (GRATWOHL; BALDOMERO; PASSWEG, 2015). O alfa interferon, introduzido logo depois, chegou a responder por cerca de 32% de resposta citogenética completa (DRUKER et al, 2006), entretanto causou, uma alta incidência de efeitos colaterais que reduziam muito a qualidade de vida do paciente.

Com o aumento do conhecimento da natureza da proteína BCR-ABL, medicamentos foram sendo desenvolvidos com especificidade inibidora da tirosina quinase (ITQ) da proteína BCR-ABL1.

A mudança de paradigma, no tratamento da LMC, ocorreu na década de noventa. Brian Druker desenvolveu uma molécula capaz de bloquear a ação enzimática da proteína BCR-ABL1. O mesilato de imatinibe (MI – Glivec® – Novartis), um inibidor da tirosina quinase (ITQ) de primeira geração, administrado por via oral e com baixa incidência de efeitos colaterais, revolucionou a abordagem terapêutica dessa doença, tornando-se a primeira linha de tratamento para pacientes em fase crônica da LMC. O mecanismo de ação do MI é baseado na competição com o substrato da enzima e induz à parada da proliferação e à apoptose das células leucêmicas (KURZROCK et al, 2003; MAURO; DRUKER, 2001), conforme representado na figura 13.

Figura 13 – Desenho do mecanismo de ação do mesilato de imatinibe.



Fonte: SAVAGE; ANTMAN, 2002.

Nota: A figura A mostra a molécula de ATP ligada à proteína BCR-ABL1 e a consequente fosforilação dos resíduos de tirosina do substrato que, quando fosforilado, ativa outras moléculas efetoras. A figura B mostra o medicamento imatinibe ocupando o mesmo sítio de ligação com bloqueio da ancoragem do ATP e impedimento da fosforilação do substrato. BCR-ABL: *Breakpoint Cluster Region – Abelson*, ATP: Adenosina Trifosfato, ADP: Adenosina Difosfato.

Vários estudos clínicos estabeleceram alvos de resposta e os momentos cronológicos ideais para sua obtenção. Inicialmente, foram conceituadas as definições para monitorização do tratamento por um grupo de pesquisadores que formou o *European Leukemia Network - ELN* (BACCARANI et al, 2006). Estes objetivos terapêuticos foram se tornando mais exigentes com o decorrer dos anos. (BACCARANI et al, 2009; BACCARANI et al, 2013). As respostas hematológica, citogenética e molecular são utilizadas para quantificar a redução das células leucêmicas no decorrer do tratamento, conforme retratado no esquema da figura 14.

Figura 14 – Objetivos de tratamento na Leucemia Mielóide Crônica.

| TIPO DE RESPOSTA | DEFINIÇÃO |
|---|--|
| Resposta hematológica completa (RHC) | Leucócitos $<10 \times 10^9/L$ Ausência de células imaturas Basófilos $< 5\%$ Plaquetas $<450 \times 10^9/L$ Ausência de sinais e sintomas (baço não palpável) |
| Resposta citogenética completa (RCC) | Ausência de metáfases Ph+ |
| Resposta citogenética parcial (RCP) | 1 a 35% de metáfases Ph+ |
| Resposta citogenética (RCm) | 35 a 65% de metáfases Ph+ |
| Resposta citogenética (RCmin) | 66 a 95% de metáfases Ph+ |
| Ausência de resposta citogenética (ARC) | $>95\%$ de metáfases Ph+ |
| Resposta molecular maior (RMM) | Transcritos BCR-ABL1 ^{EI} $\leq 0,1\%$ |

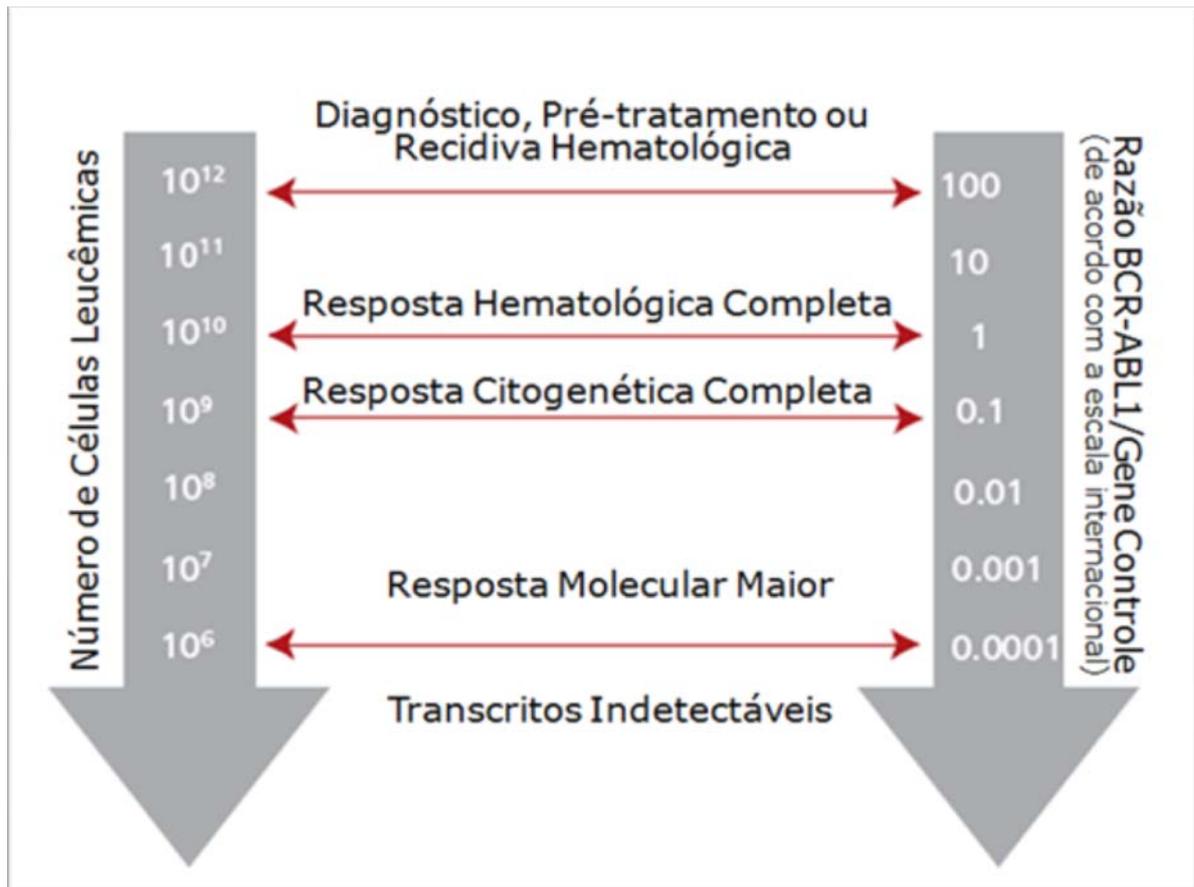
Fonte: Adaptado de BACCARANI et al, 2006.

Nota: ELN: European Leukemia Network, Ph+: Cromossomo Philadelphia, EI: Escala internacional.

Foram também definidos os exames adequados para a realização da prática clínica diária no decorrer do acompanhamento terapêutico. A resposta hematológica completa constitui o desaparecimento dos sintomas e da esplenomegalia, além da normalização do hemograma. A resposta citogenética é estabelecida conforme a porcentagem de células Ph₁ residuais na medula óssea. A resposta molecular é estabelecida de acordo com a quantificação de transcritos BCR-ABL1 por PCR em tempo real ou Q-PCR. (BRANFORD; HUGHES; RUDZKI, 1999; BACCARANI et al, 2013). Esta última variação da técnica permite que a amplificação e a detecção ocorram simultaneamente. A resposta molecular é avaliada no sangue periférico pela técnica Q-PCR, para quantificar o nível de transcritos do gene de fusão BCR-ABL1. O Q-PCR expressa a razão entre o número de transcritos do gene BCR-ABL1 e o número de transcritos do gene controle (genes ABL1, BCR ou GUSB), após correção para a escala internacional (EI) e reportada em grandeza logarítmica (BACCARANI et al., 2013).

A expressão resposta molecular maior (RMM) representa o objetivo maior a ser alcançado no tratamento com os ITQ. Está correlacionada com a mudança do curso natural da doença (HUGHES; BRANFORD, 2009). A figura 15 correlaciona a diminuição do número de células leucêmicas com a escala logarítmica e o tipo de resposta alcançada.

Figura 15 – Representação esquemática da redução da carga tumoral correlacionada com o tipo de resposta ao tratamento na Leucemia Mielóide Crônica.



Fonte: Adaptado de BACCARANI et al, 2006.

Nota: A figura correlaciona a diminuição da quantidade de células leucêmicas (equivalente ao valor do BCR-ABL1) com o tipo de resposta, conforme indicam as setas. Ao diagnóstico, existem aproximadamente 10^{12} células neoplásicas no organismo. Por ocasião da Resposta Hematológica Completa e Resposta Citogenética Completa este número equivale a 10^{10} e a 10^9 células, respectivamente. Por fim, o limite máximo de detecção dos exames atuais configura um montante de 10^6 células, o que caracteriza a situação de transcritos indetectáveis, apesar de existentes no paciente.

De acordo com o ELN, são metas esperadas do tratamento a obtenção das respostas e a sua ocorrência em momentos cronológicos ideais de aquisição. Desta forma, a resposta ao tratamento com MI é definida como “ótima”, se, aos três meses após o início do tratamento, a quantificação dos transcritos BCR-ABL1 alcançou a redução de 1 log; aos seis meses, a quantificação BCR-ABL1 atingiu a redução de 2 logs; e, aos 12 meses a quantificação BCR-ABL1 alcançou a redução de 3 logs (BCR-ABL1 \leq 0,1%) (BACCARANI et al., 2013), como indica a figura 16.

Figura 16 – Classificação das respostas obtidas com o tratamento na Leucemia Mielóide Crônica.

| TEMPO | IDEAL | ALERTA | FALHA |
|--------------------|--|---|---|
| Ao diagnóstico | NA | Alto risco Sokal ou Hasford Evolução clonal em células Ph+ | NA |
| 3 meses | BCR-ABL1 \leq 10% e/ou Ph+ \leq 35% | BCR-ABL1 > 10% e/ou Ph+ 36-95% | Menos que RHC e/ou Ph+ > 95% |
| 6 meses | BCR-ABL1 \leq 1% e/ou Ausência de Ph+ | BCR-ABL1 1-10% e/ou Ph+ 1-35% | BCR-ABL1 > 10% e/ou Ph+ > 35% |
| 12 meses | BCR-ABL1 \leq 0,1% | BCR-ABL1 0,1-1% | BCR-ABL1 > 1% e/ou Ph+ > 0 |
| A qualquer momento | BCR-ABL1 \leq 0,1% | Evolução clonal em células Ph- (-7, or 7q-) | Perda de RHC, RCC ou RMM* Mutações Evolução clonal em células Ph+ |

Fonte: BACCARANI et al, 2013.

Nota: NA: Não aplicável; Ph+: Cromossomo Philadelphia; Ph-: Células negativas para o cromossomo Philadelphia; RHC: Resposta Hematológica Completa; RCC: Resposta Citogenética Completa; RMM*: Resposta Molecular Maior. Em função da sensibilidade do exame a perda da resposta molecular deve ser confirmada através de dois testes consecutivos, dos quais um com nível de BCR-ABL1 \geq 1%.

O hemograma deve ser realizado a cada duas semanas até a obtenção da RCC e, a partir de então, a cada três meses no decorrer do tratamento (JABBOUR; KANTARJIAN, 2012). Sucessivas medições comparativas dos níveis dos transcritos por PCR quantitativo permitem a monitorização da resposta ao tratamento inicial, a predição do insucesso do tratamento e a progressão da doença (JABBOUR; KANTARJIAN, 2012).

Em um cenário ideal, o Q-PCR deve ser realizado a cada três meses até a obtenção da remissão citogenética completa (RCC) e, a partir daí, a cada três ou seis meses (BACCARANI et al., 2013). Ocorre que, esse exame ainda não é disponibilizado pelo sistema único de saúde (SUS), o que torna inviável o acompanhamento-padrão no serviço público em nosso país, segundo as normas internacionais.

A quantificação da resposta, em relação a um dos três níveis (hematológica, citogenética, ou molecular), pode ser usada não somente para avaliar a eficácia do regime de tratamento aplicado, mas também para prever uma futura evolução do paciente. A figura 17 discrimina uma relação de exames e sua frequência na monitorização da terapia dos pacientes portadores de LMC.

Figura 17 – Periodicidade de análises laboratoriais na Leucemia Mielóide Crônica.

| PERÍODO | ANÁLISE A SER REALIZADA |
|---------------------------------|---|
| Ao diagnóstico | PCR qualitativo Citogenética convencional FISH em caso de Ph- |
| Durante o tratamento | Q-PCR (a cada 3 meses até RMM; após RMM, a cada 3 a 6 meses) e/ou Citogenética (aos 3, 6 e 12 meses até RCC; após RCC, a cada 12 meses) |
| Falha de resposta ou progressão | Q-PCR Análise mutacional Citogenética convencional Imunofenotipagem na fase blástica |
| Sinais de alerta | Análises moleculares e citogenéticas com maior frequência Citogenética convencional em caso de evolução clonal em células Ph- com envolvimento do cromossomo 7 |

Fonte: Adaptado de BACCARANI et al, 2006.

Nota: PCR: Reação em cadeia da polimerase; FISH: do inglês, Hibridização *in situ* fluorescente; Q-PCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real; RMM: Resposta Molecular Maior; RCC: Resposta Citogenética Completa.

Os sinais de alerta denunciam situações nas quais existe a possibilidade de resistência ao tratamento ou falha na utilização do imatinibe. Vale ressaltar que a medicação deve ser utilizada todos os dias, de forma ininterrupta. Quando se detecta perda ou ausência de resposta a um ITQ, uma primeira conduta deve ser a verificação da aderência ao tratamento.

A adesão pode ser conceituada como o grau em que o comportamento de uma pessoa, representado pela ingestão de medicação, o seguimento da dieta ou as mudanças no estilo de vida, correspondem e concordam com as recomendações de um médico ou outro profissional de saúde (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005). Em pacientes com LMC, a adesão é um fator crítico para alcançar respostas moleculares (MARIN et al, 2010). Assim, antes de iniciar uma investigação sobre os mecanismos de resistência ao tratamento com ITQ, é preciso ter a certeza de que as células estão, de fato, com exposição continuada ao fármaco.

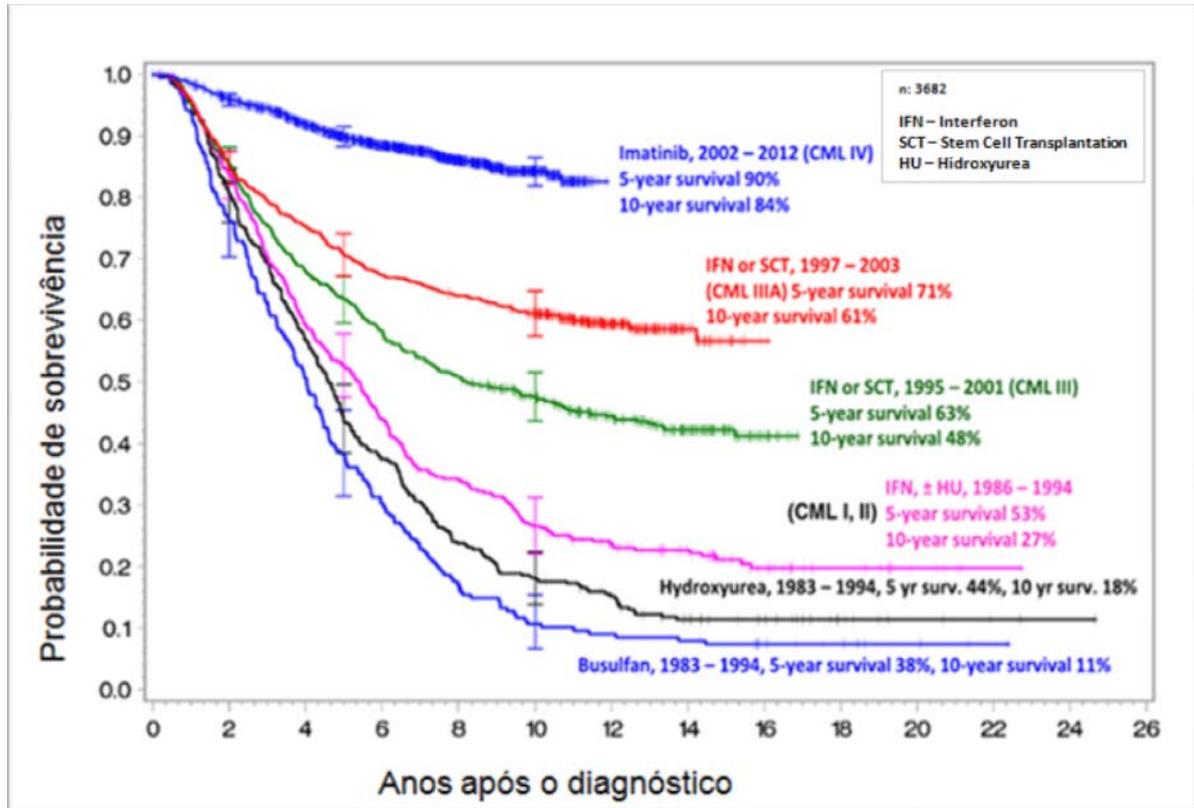
O desenvolvimento de resistência ao imatinibe tem emergido como um problema importante a ser estudado em pacientes com LMC, sendo ocasionado, na maioria das vezes, pelo surgimento de mutações pontuais no domínio quinase do BCR-ABL1 (O'HARE et al, 2011). Este panorama tem sido aprimorado pela introdução de ITQ mais potentes, de segunda geração, que atuam de um modo semelhante, com maior intensidade de inibição do BCR-ABL1: dasatinibe, nilotinibe e boutinebe.

Uma situação especial é a ocorrência da mutação T315I. A substituição do aminoácido treonina por uma isoleucina na posição 315 da proteína ABL, ou T315I, foi a primeira mutação detectada em doentes resistentes e acarreta a incapacidade de ancoragem do medicamento com o seu sítio de ligação. A condição promove resistência ao tratamento com todos os ITQ de primeira e segunda geração (PRITHVIRAJ et al, 2013). O ITQ de terceira geração ponatinibe, ainda sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA), foi desenvolvido para transpor esta circunstância.

A resposta rápida e a excelente tolerabilidade na maioria dos pacientes mudaram o algoritmo do tratamento da LMC, elegendo como primeira linha a quimioterapia com alvo molecular. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), introduzido no final da década de 70, perdeu a sua antiga importância como "única terapia curativa". Por outro lado, o transplante continua a ser uma opção terapêutica na LMC, não somente nas fases tardias ou avançadas da doença, caracterizadas pelo desenvolvimento de mecanismos de resistência a vários medicamentos, mas também em alguns casos individualizados de alto risco biológico e baixo risco de transplante (HEHLMANN, 2015).

A terapia da LMC com os ITQ mudou a história natural da doença, adicionando significativa melhoria na sobrevivência. Quando utilizado de forma contínua, respostas moleculares profundas são alcançadas pela maioria dos pacientes tratados com imatinibe. Nos dias atuais, a LMC exibe uma taxa de sobrevida global, aos cinco e dez anos, em torno de 90 e 84%, respectivamente. Estes números estão bem acima dos 11% alcançados com o Busulfan há 30 anos (HEHLMANN, 2015; HOGLUND, 2015). Estes dados são representados na figura 18.

Figura 18 – Curva de sobrevida na Leucemia Mielóide Crônica, segundo o tipo de tratamento.



Fonte: Adaptado de HEHLMANN, 2015.

Nota: O gráfico exibe as curvas de probabilidade de sobrevivência dos pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica ao longo dos avanços terapêuticos, nas últimas três décadas. A parte mais baixa do gráfico está correlacionada com a utilização do bussulfan (sobrevida aos dez anos – 11%). A porção superior do quadro expressa os resultados com o imatinibe (sobrevida aos dez anos – 84%).

O objetivo do tratamento da LMC é a eliminação completa das células que contêm o cromossomo Ph₁. Enquanto a maioria das células mais diferenciadas retoma a morte celular programada, existe uma resistência à apoptose, ainda não contornada, exibida pelas células-tronco hematopoéticas clonais. Esta é uma meta de alcance posterior na terapêutica da LMC (TALPAZ; MERCER; HEHLMANN, 2015).

Um segundo interesse futuro consiste na suspensão da terapia de forma temporária ou definitiva. Para tanto, o paciente deve permanecer com remissão molecular profunda e continuada por pelo menos dois a três anos. Vale salientar que este objetivo está limitado ao nível de estudos clínicos controlados e não faz parte da prática clínica atual (MAHON, 2015).

Nestes dois pontos, estão centrados os esforços dos pesquisadores nos dias atuais. É importante refletir que a compreensão da base molecular da malignidade foi o alicerce para o desenvolvimento racional das modalidades terapêuticas trilhadas até os dias de hoje.

Por outro lado, todo este progresso não melhora o controle da doença no mundo, se não se conseguir chegar até onde está o paciente e por ele ser utilizado de forma continuada. Ou seja, o acesso aos medicamentos e o custo da terapia com os ITQ são questões importantes na agenda dos cuidados de saúde a nível mundial (MUGHAL et al, 2016). Neste contexto, faz-se necessário um controle dos custos com o tratamento. É nesta premissa que se baseia o uso dos medicamentos genéricos.

1.2 EQUIVALÊNCIA ENTRE MEDICAMENTOS

1.2.1 Equivalência Farmacêutica e Equivalência Terapêutica

Dois conceitos distintos são utilizados na definição de equivalência entre medicamentos: Equivalência Farmacêutica (EQFAR) e Equivalência Terapêutica (EQTER). São conceitos distintos e reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde. A expressão Equivalência Farmacêutica esclarece que dois ou mais medicamentos são equiparáveis em relação à sua composição. Apresentam o mesmo fármaco, a mesma dosagem ou concentração e a mesma forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (WHO, 1999). Logo, pode ser considerada um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la.

A intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito da equivalência terapêutica entre os mesmos, geralmente assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, da bioequivalência e das boas práticas de fabricação e controle de qualidade (STORPIRTIS et al, 1999).

O termo Equivalência Terapêutica (EQTER) expressa que medicamentos de fabricação distinta apresentam, no paciente, a mesma eficácia e perfil de efeitos adversos. Conceitualmente, a Equivalência Terapêutica é a conclusão dos resultados obtidos de um estudo clínico comparativo da qualidade de dois medicamentos, com o objetivo de fornecer subsídios para a determinação da intercambialidade (DAVIT et al, 2012).

Salienta-se que não existe, um consenso universal sobre a efetiva determinação de estudos clínicos obrigatórios antes da liberação dos medicamentos genéricos pelas agências reguladoras. Uma das agências reguladoras que apóia a realização de estudos clínicos é a americana Food and Drugs Administration (FDA).

1.2.2 Biodisponibilidade e Bioequivalência

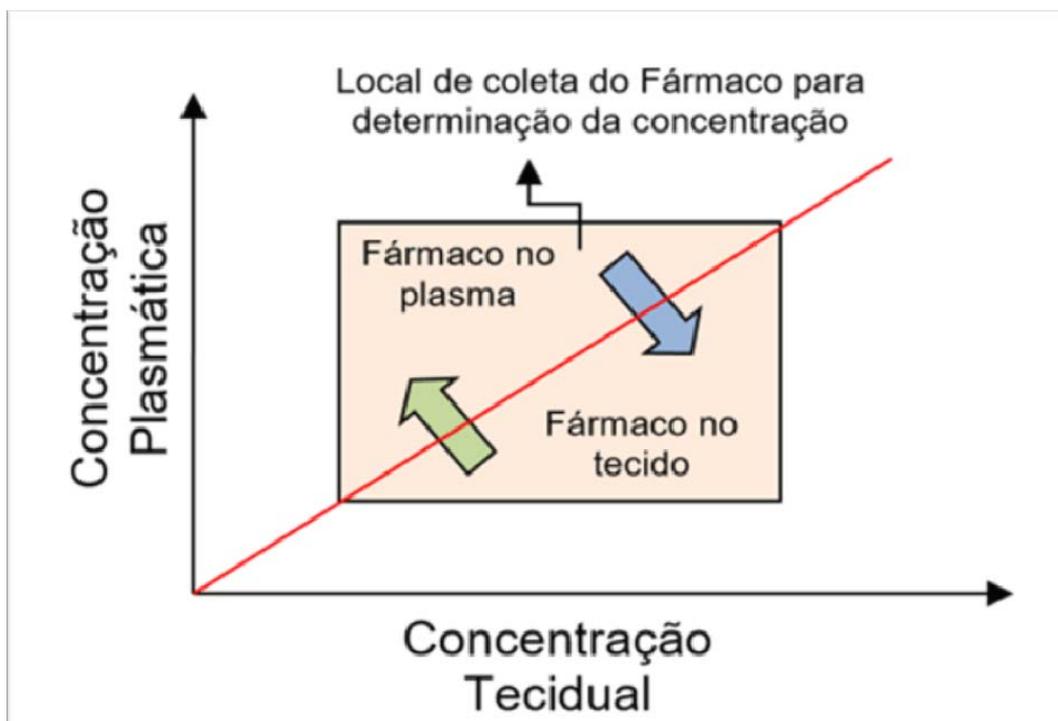
Na farmacologia, o termo biodisponibilidade é usado para descrever a fração não alterada de um fármaco que atinge a circulação sistêmica. É uma das principais propriedades farmacocinéticas dos medicamentos.

Por definição, quando uma medicação é administrada por via endovenosa, sua biodisponibilidade é de 100%. Entretanto, quando um fármaco é administrado por outras vias, como a oral, no caso do medicamento em estudo, sua biodisponibilidade diminui.

A intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito da equivalência terapêutica entre eles. A ação terapêutica de um fármaco depende de sua concentração efetiva em seu local de ação, durante um período de tempo desejável. Desta forma, a disponibilidade do fármaco, a partir da forma farmacêutica, assume um papel crítico na eficácia clínica de um medicamento.

Ao analisar um fármaco de farmacocinética homogênea, é possível descrever a relação da concentração plasmática do fármaco e sua concentração no local de ação (tecido/receptor), onde o efeito farmacológico ocorre. À medida que a concentração do fármaco no plasma aumenta, a concentração do mesmo fármaco, na maioria dos tecidos, aumentará proporcionalmente (BARBOLOSI; ATHANASSIOS, 2001), como mostra a figura 19.

Figura 19 – Relação entre as concentrações teciduais e plasmáticas de um fármaco.



Fonte: ROWLAND; TOZER, 2009.

Nota: Vários são os fatores que influenciam a distribuição de um fármaco nos tecidos. Para um comprimido, o processo é iniciado pela fragmentação do produto, pela dissolução do fármaco em um meio aquoso, e ulterior absorção através das membranas celulares, até atingir a circulação sistêmica. No sangue, ocorre um equilíbrio entre a parte ligada às proteínas plasmáticas e a porção livre do fármaco. Apenas o fármaco na forma livre pode ser distribuído, chegando a atravessar o endotélio vascular e alcançar o espaço extra vascular. Fármacos hidrossolúveis são mais rapidamente dissolvidos, enquanto os lipossolúveis são mais facilmente absorvidos pelas membranas celulares em função das camadas lipídicas. A figura correlaciona a concentração plasmática de um fármaco com a sua concentração tecidual.

A primeira etapa da farmacocinética é influenciada diretamente pela liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica. A absorção sistêmica de um fármaco é decorrente de uma sucessão de etapas depois da administração da forma farmacêutica. Para uma forma sólida, como um comprimido, o processo é constituído pela desintegração do produto, pela dissolução do fármaco em um meio biológico (aquoso) e pela absorção através das membranas celulares, até atingir a circulação sistêmica (BARBOLOSI; ATHANASSIOS, 2001).

Neste processo, atuam, em conjunto e de forma antagônica, as capacidades de dissolução em água e gordura. Fármacos hidrossolúveis são mais rapidamente dissolvidos, enquanto os lipossolúveis são mais facilmente absorvidos pelas membranas celulares em função das camadas lipídicas. Acontece que as duas etapas são determinantes para a concentração final no tecido.

A concentração de um medicamento, no seu local de ação, está em equilíbrio com sua concentração plasmática. Dosagens cronológicas seriadas das concentrações deste medicamento, após sua administração, revelam sua cinética no organismo. Podem ser utilizadas amostras do sangue ou urina. A biodisponibilidade é um termo farmacocinético que descreve a velocidade e o grau com que uma substância ativa ou a sua forma molecular ativa é absorvida a partir de um medicamento e se torna disponível no local de ação (SHAH et al, 1990).

Os estudos de biodisponibilidade são muito úteis, uma vez que permitem avaliar interações entre fármacos e determinar a influência de vários fatores fisiológicos e patológicos, no modo como o fármaco é absorvido pelo organismo. Um estudo de bioequivalência objetiva comparar as biodisponibilidades de dois medicamentos considerados equivalentes farmacêuticos que tenham sido administrados na mesma forma molar. Desta forma, a avaliação da bioequivalência é um método indireto, para avaliar a eficácia e a segurança de qualquer medicamento com a mesma substância ativa que o produto original.

Há quinze anos, a classe dos ITQ foi introduzida na terapia anti-neoplásica. Inicialmente, o mecanismo molecular de ação parecia envolver apenas uma abordagem orientada para o bloqueio de tirosina-quinases. No entanto, numerosas são as vias de sinalização, intimamente interligadas e a complexidade do mecanismo molecular dos ITQ está longe de ser completamente compreendido. Para os clínicos, os ITQ são uma nova modalidade de terapia antitumoral, que altera regimes citotóxicos clássicos com excelentes resultados e perfil de segurança tolerável. Em virtude do término da patente na maioria dos países será necessária uma orientação regulamentar para a utilização ITQ em sua apresentação genérica (ECKSTEIN et al, 2014).

1.3 HISTÓRICO DA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO BRASIL

No Brasil, a Portaria SAS/MS nº 431, de 03 de outubro de 2001, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto e determinou o uso do imatinibe em segunda linha, nos pacientes resistentes ou intolerantes ao alfa interferon (BRASIL, 2001).

No ano seguinte, enquanto em diversos países do mundo ocorreu a regulamentação para uso do Glivec® em primeira linha, no Brasil isto não foi possível. Um longo hiato de sete anos de espera foi observado até a publicação da Portaria SAS/MS nº 347, de 23 de junho de 2008, que liberou a utilização do imatinibe como primeira linha terapêutica (BRASIL, 2008). Naquela época, a patente do medicamento estava em vigor, e o custo envolvido para o tratamento de um grande número de pacientes era quase proibitivo com conseqüente avalanche de processos judiciais para a obtenção do remédio.

Por fim, ocorreu a centralização da compra do medicamento pelo governo, com posterior repasse aos centros de referência, seguido da decisão do uso do medicamento genérico.

Várias situações anteriores, com diversas classes de medicamentos, são conhecidas em nosso país. A lei dos medicamentos Genéricos (Lei nº 9.787/99) entrou em vigor, com o objetivo de estimular a concorrência e a variedade de oferta para o mercado de medicamentos, melhorar a qualidade, reduzir os preços e facilitar o acesso da população aos tratamentos (BEDOR, 2011). O processo de implementação dessa política permitiu a introdução e a discussão de novos conceitos para o registro de medicamentos no Brasil: biodisponibilidade, bioequivalência, equivalência farmacêutica, equivalência terapêutica, medicamentos de referência, genéricos e similares (BRASIL, 2003a).

A aplicação prática desses conceitos, aliada ao cumprimento das boas práticas de fabricação, fornece bases técnicas e científicas, para assegurar a intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência (HORGA, 1999; STORPIRTS, 2004; ZAPATER; HORGA, 1999).

Historicamente, ocorreu, no Brasil, uma evolução regulatória com uma série de Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) que permitiram um aprimoramento das leis específicas sobre esta temática. No mesmo ano da publicação da Lei dos Genéricos, houve a publicação da Lei 9.782/99, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências (BRASIL, 1999a).

A ANVISA é encarregada, dentre outras atividades, de elaborar e publicar a regulamentação específica de assuntos relacionados aos medicamentos através da publicação de Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) e Resoluções Específicas (RE).

Os medicamentos de referência, também conhecidos como “de marca”, são remédios que possuem eficácia terapêutica, segurança e qualidade comprovadas cientificamente no momento do registro, junto às agências reguladoras. Eles são inovadores, já estão em uso comercial no país por um determinado período de tempo e têm marca comercial conhecida que algumas vezes é confundida pela população com a composição do fármaco.

O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, devendo ser administrado pela mesma via com igual indicação terapêutica do medicamento de referência. Desta forma, deve apresentar a mesma eficácia, segurança e qualidade que o produto inovador, comprovadas por testes de bioequivalência, sendo, com este, intercambiável. O ato da intercambialidade, até o presente o momento, é facultado, ao farmacêutico, pela legislação entre o medicamento de referência e o medicamento genérico.

O medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e à forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999b).

A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (BRASIL, 2003a; BRASIL, 2003b). Sendo assim, o medicamento de marca e o genérico deveriam apresentar a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (BENET, 1999; MARZO; BALANT, 1995; MEREDITH, 1996; WHO, 1996).

Em nosso país, o regulamento para a aprovação de genéricos preconiza a avaliação, portanto, somente da Equivalência Farmacêutica, uma vez que, para comprovar a Equivalência Terapêutica entre o medicamento de referência e seu genérico-teste, seria necessária a realização de estudos clínicos, opção pouco viável do ponto de vista econômico (BRASIL, 2011).

Cabe aqui uma explanação contextual. Até maio/2013, o Hospital Universitário Walter Cantídio recebia e distribuía o Glivec®. Com a publicação da Resolução Específica de número 1.737, da ANVISA, em 15 de maio de 2013 (ANEXO A), foi determinada a distribuição do imatinibe genérico em todo o território nacional. Após um pequeno período de ajuste, a partir de junho/2013, todos os pacientes do serviço passaram a receber a apresentação genérica do imatinibe. Esse panorama aconteceu em todo o Brasil, no decorrer do final do primeiro semestre do ano de 2013 (BRASIL, 2013).

Este estudo objetivou trazer este componente importante para o acompanhamento dos pacientes portadores de LMC em nosso serviço, apesar do conhecimento de que a utilização do medicamento de marca não será retomada, no plano da assistência pública. Por outro lado, muito pode ser feito com o conhecimento do perfil de eventos adversos e subsequente manejo adequado destas condições.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a equivalência terapêutica das cópias genéricas do mesilato de imatinibe no tratamento inicial da Leucemia Mielóide Crônica em primeira fase crônica, em um centro de referência.

2.2 Objetivos específicos

- Estimar as taxas de resposta citogenética e molecular aos três, seis e doze meses de tratamento com cópias genéricas do imatinibe e compará-las com as do grupo que fez uso do imatinibe de referência;
- Apreciar o impacto do escore de risco ao diagnóstico sobre a resposta terapêutica;
- Identificar o perfil dos eventos adversos apresentados pelos dois grupos;
- Averiguar o grau de leucocitose por ocasião do diagnóstico e a sua associação com a obtenção de resposta ideal ao tratamento em pacientes com LMC, tratados com o imatinibe.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado a partir do levantamento de dados dos prontuários de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica, atendidos em um centro de referência, o Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará.

3.2 População

Um total de 80 pacientes foi selecionado para análise comparativa da resposta terapêutica e dos eventos adversos apresentados durante doze meses consecutivos de tratamento. Foram incluídos todos os pacientes que receberam a confirmação de sua patologia e permaneceram em nosso serviço para tratamento, em cada período de estudo:

1. 40 pacientes tratados com o **medicamento de referência** entre junho de 2008 e maio de 2012;
2. 40 pacientes, tratados com o **medicamento genérico** entre junho de 2013 e maio de 2015.

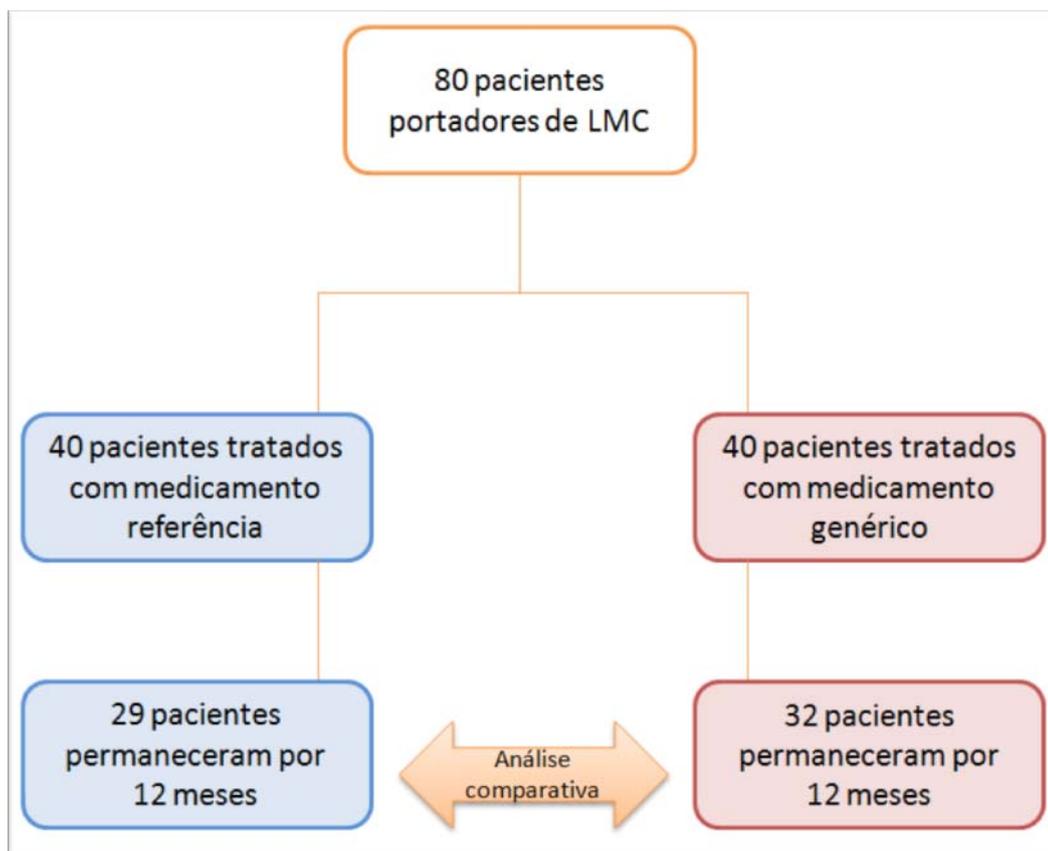
Vale ressaltar que a seleção destes pacientes ocorreu ao acaso, de acordo com a confirmação do diagnóstico e em ordem cronológica do início de uso do imatinibe. Inexistiu, portanto, a realização de um cálculo amostral.

Todos os incluídos se encontravam na primeira fase crônica da LMC. O imatinibe, na dose única diária de 400mg, administrado por via oral, foi o medicamento utilizado como terapia de primeira linha para todos os pacientes.

Os grupos foram denominados com base no tipo de apresentação do medicamento utilizado. O primeiro grupo usou a medicação de referência e recebeu a denominação “Grupo Medicamento de Referência” ou “Grupo Referência”. O segundo grupo usou a apresentação genérica e foi intitulado de “Grupo Genérico”.

A análise comparativa foi realizada com 29 pacientes do Grupo Referência e 32 pacientes do Grupo Genérico, como demonstra o fluxograma na figura 20.

Figura 20 – Fluxograma do estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os pacientes que preencheram todos os critérios abaixo:

- Idade superior a 12 anos;
- Diagnóstico estabelecido e confirmado de LMC em fase crônica;
- Exame de citogenética positivo para o cromossomo Philadelphia (Ph_1^+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCRABL1;
- Exame de Beta-HCG negativo nas pacientes do sexo feminino;
- Em primeira linha de tratamento, exceto por curso rápido de cito-redução com hidroxiuréia.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Resultado negativo para o cromossomo Philadelphia no exame de citogenética ou seu correspondente BCRABL1, em exame de biologia molecular;
- Teste de gravidez positivo.

3.3 Descrição das variáveis

As variáveis analisadas neste estudo foram assim subdivididas:

- Sexo: masculino e feminino;
- Idade;
- Dados do hemograma ao diagnóstico: concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos, e contagem de plaquetas;
- Resposta terapêutica obtida aos três, seis e doze meses após o início do tratamento, de acordo com o grupo ELN;
- Classificação de risco segundo SOKAL, HASFORD e EUTOS Long-term Survival (ELTS);
- Eventos adversos apresentados. O tipo de efeito adverso foi posteriormente categorizado em hematológico e não hematológico.

3.4 Análise estatística

A análise estatística utilizou o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 21.0. Variáveis categóricas foram expressas por frequência (número absoluto e proporções). Variáveis contínuas foram apresentadas como média, mediana e intervalo interquartil. O teste Kolmogorov-Smirnov foi empregado para análise da distribuição normal das variáveis contínuas. Para as variáveis testadas, obteve-se significância para todas as variáveis, ou seja, não foi possível pressupor a normalidade. A seguir, foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann Whitney para comparar a resposta obtida pelos medicamentos. Em todas as análises, um valor-p menor que 0,05 foi considerado significativo.

3.5 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC) sob o nº de protocolo 662.229, em 26 de maio de 2014 (ANEXO B). O trabalho em questão está englobado em um projeto maior que abrange esta pesquisa e seus respectivos objetivos.

Nestes termos, o trabalho foi executado segundo as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, que regulamenta a pesquisa em seres humanos.

Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (ANEXO C).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Linha de tempo do estudo

O primeiro resultado encontrado neste estudo foi a constatação de que nem todos os pacientes que iniciaram o tratamento vieram a concluir um período de doze meses consecutivos utilizando a medicação de seu grupo.

A figura 21 exibe uma representação esquemática da linha de tempo do estudo.

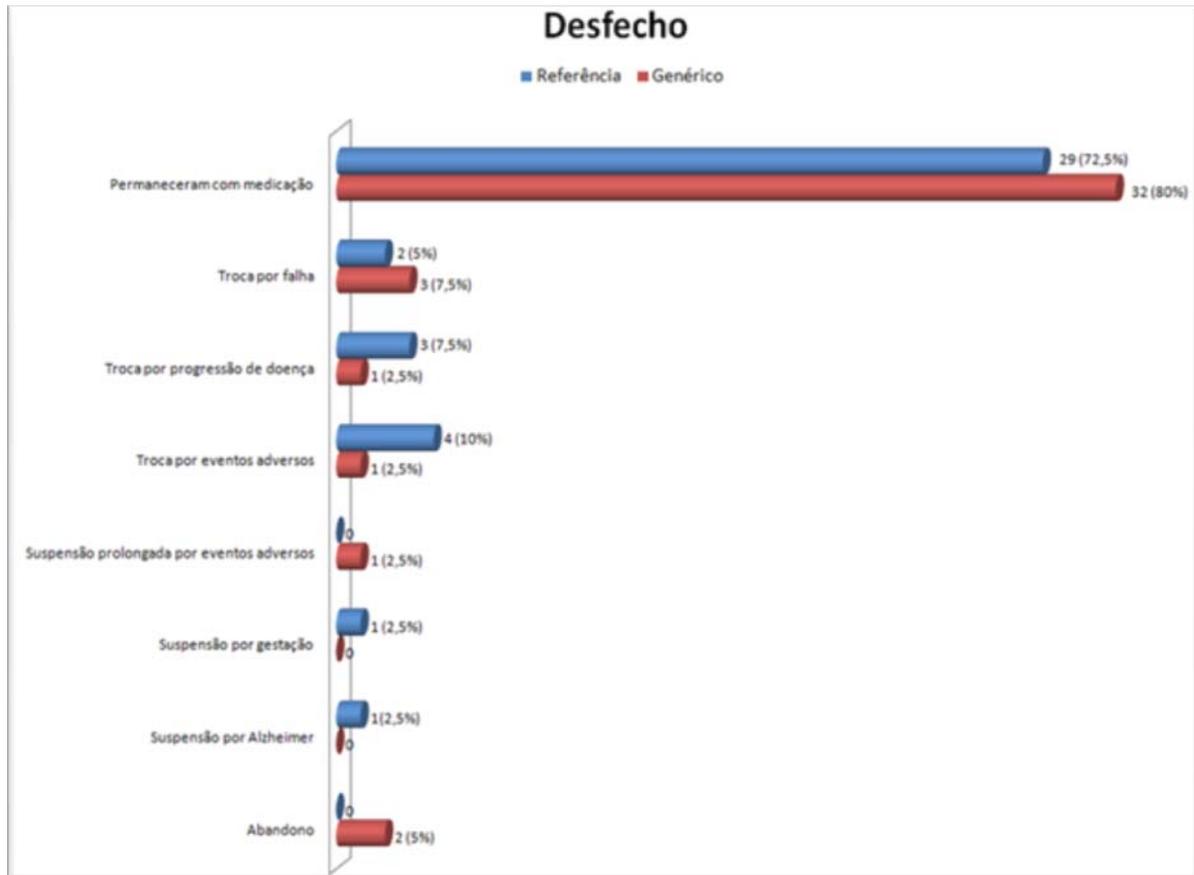
Figura 21 – Linha de tempo do estudo



Fonte: Elaborada pelo autor

Durante o período de doze meses surgiram acontecimentos que mereceram registro e culminaram com a interrupção do uso da medicação. Ao final de um ano, o desfecho foi registrado, conforme demonstra o gráfico 1.

Gráfico 1 – Desfecho ao final de doze meses.

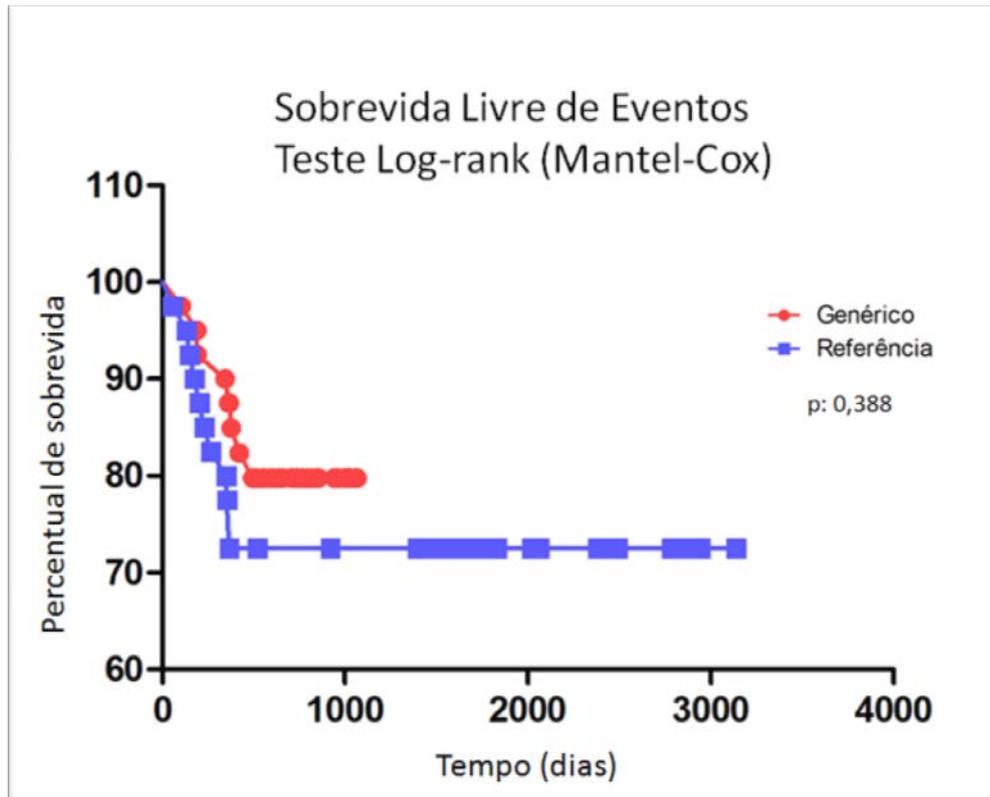


Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: Durante o período de doze meses surgiram acontecimentos que mereceram anotações sucessivas. Ao final de um ano, o desfecho foi registrado conforme constata o gráfico acima. Do total de 40 pacientes em cada grupo, 29 (72,5%) pacientes que utilizaram a medicação de referência e 32 (80%) pacientes que usaram a apresentação genérica permaneceram em uso contínuo do tratamento pelo período de um ano.

A sobrevida livre de eventos foi avaliada pelo teste Log-rank Mantel-Cox e representada no gráfico 2. A população que fez uso do medicamento original apresentou uma taxa de 72,5% de Sobrevida Livre de Eventos (SLE). O grupo que fez uso do imatinibe genérico exibiu uma taxa de 80% de SLE. Os eventos ocorreram mais cedo no primeiro grupo onde foi observado que 63,6% deles aconteceram nos primeiros seis meses de tratamento. No grupo genérico, a maioria dos eventos foi verificada tardiamente.

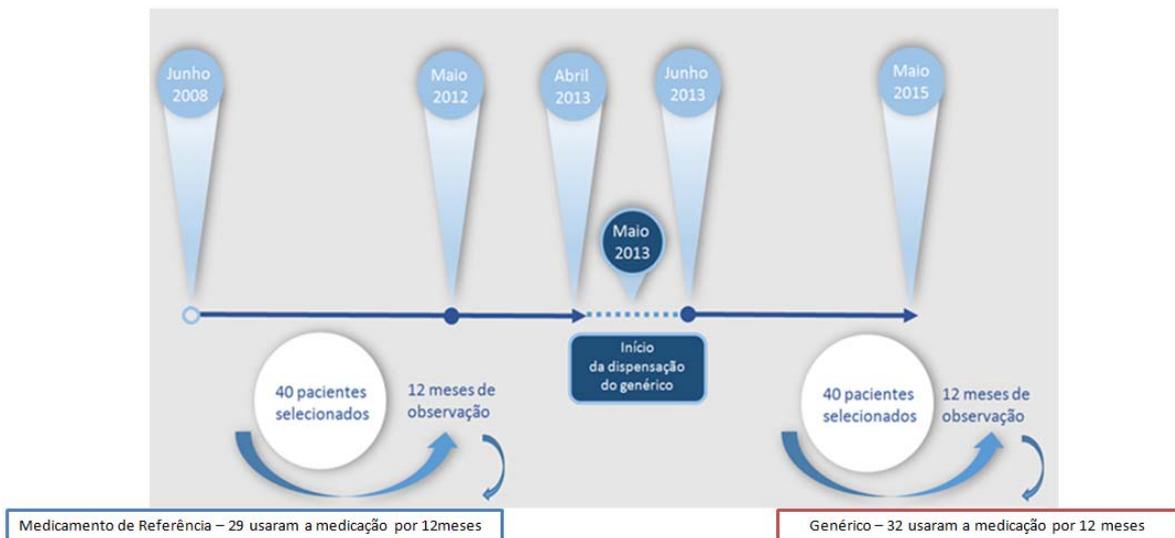
Gráfico 2 – Sobrevida Livre de Eventos segundo o tipo de medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: Representação da Sobrevida Livre de Eventos dos dois grupos de pacientes (p valor: 0,388).

Figura 22 – Linha de tempo do estudo exibindo os pacientes analisados.



Fonte: Elaborada pelo autor

A figura 22 ilustra o quantitativo de pacientes analisados. Dos 80 pacientes incluídos, 29 do primeiro grupo (Grupo Referência) e 32 do segundo (Grupo Genérico) foram submetidos à análise comparativa. Percentualmente, os analisados representavam 72,5 e 80% da amostra de cada grupo. O critério utilizado foi o efetivo uso da medicação pelo período de doze meses, conforme preconiza o ELN. Faz-se necessário comentar que no segundo grupo foram observadas duas situações em que chegou a ocorrer a suspensão do tratamento em mais de uma ocasião, mas o período de intervalo sem o uso do fármaco foi breve, inferior a trinta dias. As tabelas 1 e 2 apresentam as características gerais dos pacientes não considerados passíveis de análise estatística em função da interrupção da terapia antes de um ano.

Tabela 1 – Descrição de eventos do “Grupo Referência”.

| ID | Idade Dx | Sexo | Intervalo de uso (dias) | Tipo de Evento |
|---------|----------|------|-------------------------|---------------------------------------|
| Ref. 7 | 67 | M | 365 | Troca por falha |
| Ref. 9 | 42 | M | 264 | Troca por falha |
| Ref. 10 | 81 | F | 353 | Troca por falha |
| Ref. 11 | 16 | M | 175 | Troca por intolerância |
| Ref. 21 | 50 | M | 200 | Troca por progressão – crise blástica |
| Ref. 23 | 44 | F | 148 | Troca por intolerância |
| Ref. 24 | 85 | M | 365 | Troca por intolerância |
| Ref. 30 | 22 | F | 57 | Descontinuação por gestação |
| Ref. 32 | 55 | F | 133 | Troca por intolerância |
| Ref. 37 | 25 | M | 348 | Troca por progressão – crise blástica |
| Ref. 40 | 76 | F | 228 | Descontinuação por demência |

Nota: Detalhamento dos eventos que motivaram a suspensão do tratamento. ID: identificação. Idade Dx: idade ao diagnóstico.

Tabela 2 – Descrição de eventos do “Grupo Genérico”.

| ID | Idade Dx | Sexo | Intervalo de uso (dias) | Tipo de Evento |
|---------|----------|------|-------------------------|---------------------------------------|
| Gen. 3 | 30 | F | 188 | Abandono |
| Gen.10 | 44 | M | 421* | Troca por falha |
| Gen. 19 | 52 | M | 363 | Troca por falha |
| Gen. 25 | 63 | F | 190 | Abandono |
| Gen. 30 | 52 | M | 103 | Troca por falha |
| Gen. 31 | 36 | F | 317 | Troca por progressão – crise blástica |
| Gen. 33 | 34 | M | 343 | Troca por intolerância |
| Gen. 36 | 68 | M | 377* | Descontinuação por intolerância |

Nota: Detalhamento dos eventos que motivaram a suspensão do tratamento. * situações em que chegou a ocorrer a suspensão do tratamento em mais de uma ocasião, mas o período de intervalo sem o uso do fármaco foi breve, inferior a trinta dias. Detalhamento dos fatos que causaram a interrupção do tratamento. ID: identificação. Idade Dx: idade ao diagnóstico.

No primeiro grupo foi observada a ocorrência de onze eventos que motivaram a suspensão do tratamento. No segundo grupo, oito eventos culminaram na interrupção do uso do imatinibe genérico.

4.2 Análise comparativa

Uma visão geral dos pacientes submetidos à análise comparativa pode ser observada na tabela 3. Os primeiros dados descritos são as características demográficas, laboratoriais e a classificação de risco.

Tabela 3 – Características demográficas, laboratoriais e classificação de risco da população em estudo

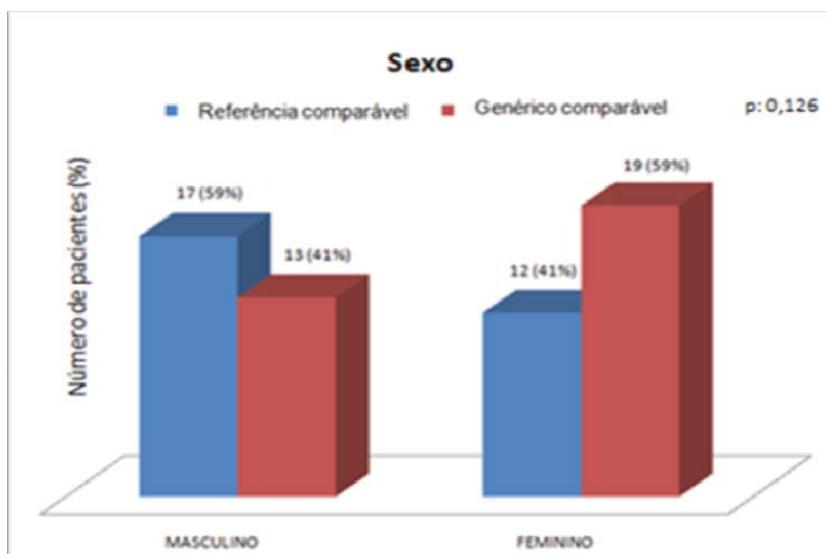
| VARIÁVEIS | REFERÊNCIA n (29) | GENÉRICO n (32) |
|----------------------------------|----------------------|--------------------|
| Sexo n (%) | | |
| • Masculino | 17 (59) | 13 (41) |
| • Feminino | 12 (41) | 19 (59) |
| | 29(100) | 32(100) |
| Idade média (anos) | 44 (16 – 76) | 48 (17 – 79) |
| Hemograma ao diagnóstico | | |
| Hemoglobina (g/dL) | 11,3 (7,2 – 14,4) | 10,7 (5,8 – 13,4) |
| Leucócitos (x10 ⁹ /L) | 185 (7 – 792) | 174 (30 – 574) |
| Plaquetas (x10 ⁹ /L) | 443 (162 – 1.231) | 460 (87 – 1.115) |
| Escore de risco Sokal n(%) | | |
| • Baixo | 9 (31) | 8 (25) |
| • Intermediário | 8 (27,6) | 16 (50) |
| • Alto | 12(41,4) | 8 (25) |
| Escore de risco Hasford n(%) | | |
| • Baixo | 10 (34,5) | 11(34,4) |
| • Intermediário | 14 (48,3) | 20 (62,5) |
| • Alto | 5 (17,2) | 1 (3,1) |
| Escore de risco ETLs | | |
| • Baixo | 21 (72,4) | 29 (90,6) |
| • Intermediário | 6 (20,7) | 3 (9,4) |
| • Alto | 2 (6,9) | 0 |

Fonte: Elaborada pelo autor

Nota: ELTS – *European Treatment and Outcome Study Long-term Survival*, do inglês, Grupo Europeu de Tratamento e Estudo de Resultados de Sobrevivência Prolongada

No grupo que utilizou a medicação de referência, é possível perceber um total de 17 (59%) pacientes do sexo masculino e 12 (41%) do feminino. No grupo que tomou o medicamento em sua apresentação genérica, vemos justo o contrário: 59% do sexo feminino e 41% do masculino. Desta forma, verifica-se no total dos pacientes analisados, uma prevalência muito discreta do sexo feminino na ordem de 1,1: 1. Estes dados encontram-se expressos no gráfico 3.

Gráfico 3 – Sexo segundo o tipo de medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor

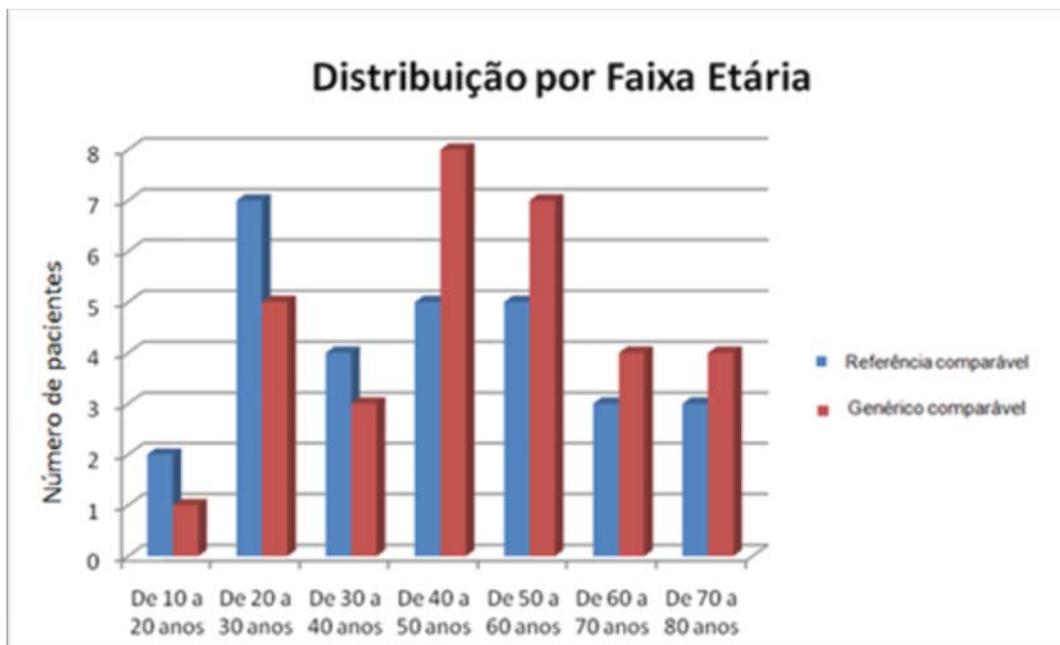
Nota: p valor – 0,126.

No grupo de pacientes passível de análise comparativa, foi observada uma discreta preponderância do sexo feminino, diferente do que é descrito em literatura que aponta pequena maior proporção de pacientes do sexo masculino na média dos registros populacionais envolvendo cerca de 20.000 casos de LMC (HÖGLUND; SANDIM; SIMONSSON, 2015). O achado discordante pode ser correlacionado com o pequeno tamanho da amostra, além do recorte realizado em função da ocorrência de eventos na totalidade dos sujeitos estudados. Apesar da razão masculino-feminino apresentar valor de 0,9, inexistente diferença com significância estatística para esta variável entre os dois grupos (p: 0,126).

A idade média no “Grupo Referência” foi de 44 anos, com variação de 16 a 76 anos. No “Grupo Genérico”, a idade média chegou a 48 anos, variando de 17 a 79 anos. O resultado está de acordo com a descrição na literatura de uma idade média mais baixa de apresentação da LMC, nos países em desenvolvimento (FUNKE et al, 2005; LORAND-METZE et al, 2005; CAMPOS et al, 2006; REIS et al, 2013).

A distribuição por faixa etária exibiu uma discreta tendência de pacientes mais jovens no primeiro grupo, conforme evidencia o gráfico 4.

Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes por faixa etária.



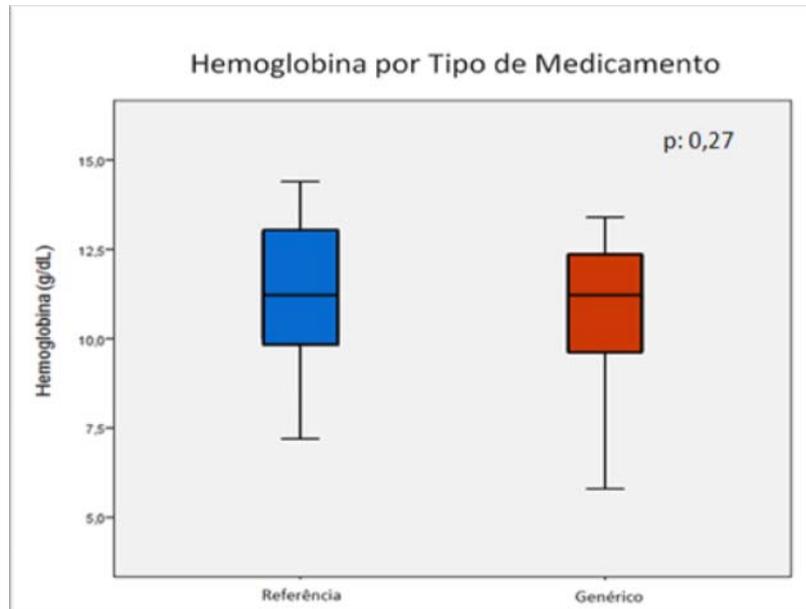
Fonte: Elaborado pelo autor

Todos os pacientes tiveram seus hemogramas registrados e comparados. Por ocasião do diagnóstico, o hemograma evidenciou uma hemoglobina média de 11,3 e 10,7 g/dL, para cada grupo. Os valores denotaram a presença de anemia em 72,4% dos pacientes do “Grupo Referência” e em 78,1%, do “Grupo Genérico”.

A leucometria média observada foi de 185 e 174 ($\times 10^9/L$), respectivamente. Valores extremos ou discrepantes foram encontrados nos dois grupos. Os números máximos para cada grupo foram de 792 e 574 ($\times 10^9/L$). A plaquetometria exibiu média de 443 e 460 ($\times 10^9/L$), respectivamente. A trombocitose foi encontrada em um terço dos pacientes do “Grupo Referência” e em 37,5% dos pacientes do “Grupo Genérico”. Plaquetose acima de um milhão foi verificada em dois pacientes do grupo que fez uso do medicamento de marca e em um paciente do grupo genérico.

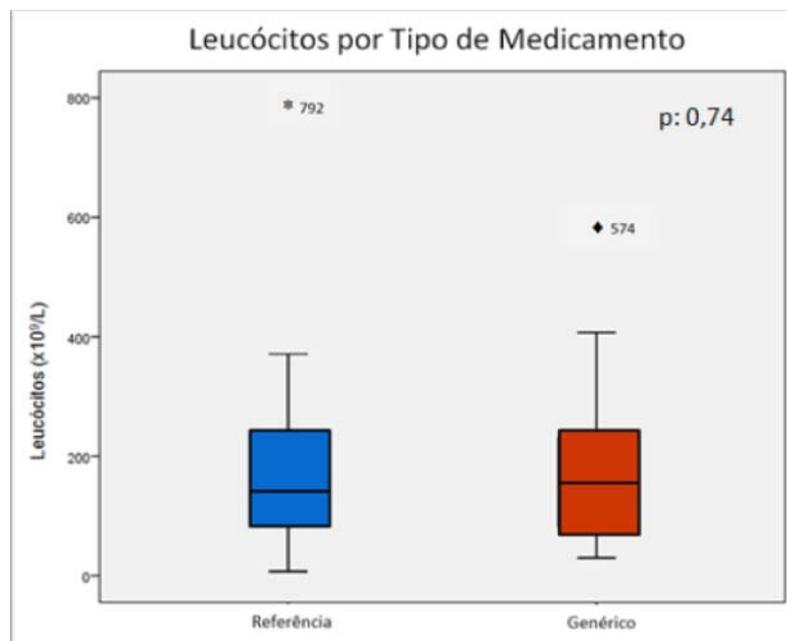
Os achados do hemograma ao diagnóstico, não apresentaram diferença com significado estatístico para os parâmetros hemoglobina (p: 0,27), leucócitos (p: 0,74) ou plaquetas (p:0,80). Os gráficos de caixa ou *boxplot* 5, 6 e 7 explicitam estes achados.

Gráfico 5 – Hemoglobina por tipo de medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor

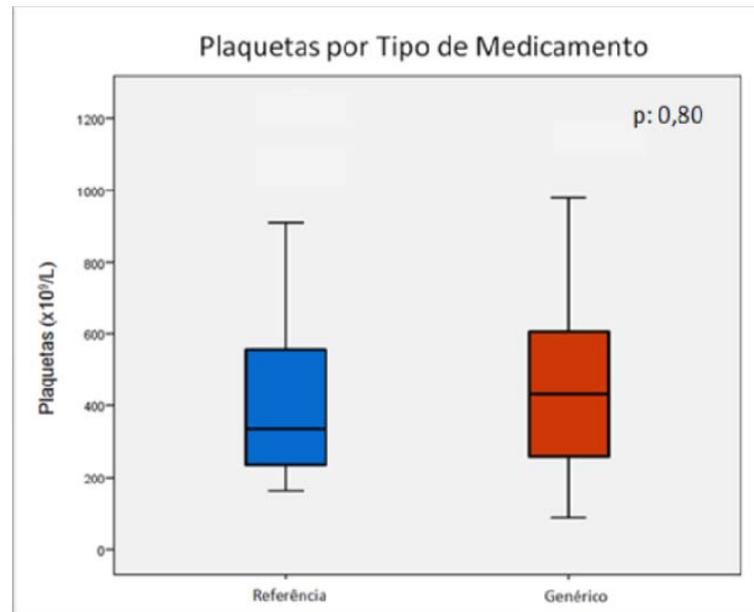
Gráfico 6 – Leucócitos por tipo de medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: * valor de leucócitos discrepante no “Grupo Referência” – $792 \times 10^9/L$;
♦ valor de leucócitos discrepante no “Grupo Genérico” – $574 \times 10^9/L$

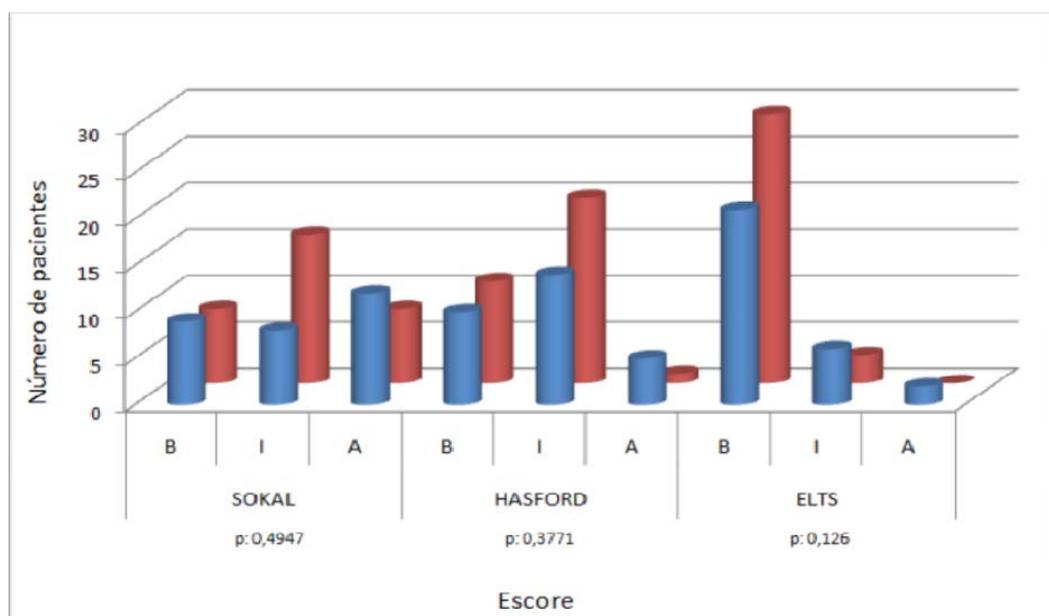
Gráfico 7 – Plaquetas por tipo de medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor

Por ocasião do diagnóstico, após a confirmação da LMC, cada paciente teve o cálculo de seus escores de risco determinado segundo as classificações de Sokal, Hasford e ELTS disponíveis na literatura (SOKAL et al, 1984; HASFORD et al, 1998; PFIRRMANN et al, 2016). O gráfico 8 apresenta os achados da população estudada.

Gráfico 8 – Classificação de risco por tipo de medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor

A avaliação dos escores de risco identifica um maior percentual de pacientes classificados com Sokal de alto risco no “Grupo Referência”, quando confrontado ao “Grupo Genérico” - 41,4% x 25%. No entanto, a aplicação dos testes estatísticos para os escores de risco, não evidenciou diferença significativa entre os grupos: escore de Sokal (p: 0,4947); escore de Hasford (p: 0,3771) e escore ELTS (p: 0,126).

4.3 Avaliação da resposta terapêutica

A resposta terapêutica foi avaliada pela realização do cariótipo, biologia molecular ou por ambos os métodos em um mesmo momento. A avaliação teve início com a análise descritiva dos dados por grupo, segundo as tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Resposta terapêutica do “Grupo Referência” .

| ID (n:29) | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
|-----------|---------------|----------------|---------------|
| Ref. 1 | | | Ph 0% |
| Ref. 2 | Ph 7% | Ph 0% | |
| Ref. 3 | | Ph 5% | Ph 0% e 0,023 |
| Ref. 4 | | Ph 100% e 2,26 | |
| Ref. 5 | | Ph 78% | |
| Ref. 6 | | | Ph 0% |
| Ref. 8 | Ph 0% | 0,15 | 0,01 |
| Ref. 12 | | Ph 6% | Ph 0% |
| Ref. 13 | Ph 0% | 0,1 | 0,01 |
| Ref. 14 | Ph 0% | | Ph 0% |
| Ref. 15 | | Ph 17% | Ph 20% |
| Ref. 16 | Ph 11,8% | Ph 0% | 17,06 |
| Ref. 17 | Ph 6,7% | | Ph 0% |
| Ref. 18 | | | Ph 30% |
| Ref. 19 | Ph 6,7% | | Ph 0% |
| Ref. 20 | Ph 8,7% | | 0,59 |
| Ref. 22 | | Ph 45% | Ph 30% |
| Ref. 25 | Ph 0% | 0,89 | |
| Ref. 26 | Ph 0% | 0,0016 | 0,011 |
| Ref. 27 | Ph 35% | Ph 0% | |
| Ref. 28 | Ph 15% | 0,089 | |
| Ref. 29 | Ph 100% | Ph 100% | |
| Ref. 31 | Ph 0% e 22,51 | 4,29 | 0,096 |
| Ref. 33 | 0 | | 0,18 |
| Ref. 34 | Ph 0% | 0,074 | 0,58 |
| Ref. 35 | Ph 0% | 0,024 | |
| Ref. 36 | Ph 0% | 0,012 | 0,33 |
| Ref. 38 | Ph 0% | 0,0017 | 0,004 |
| Ref. 39 | Ph 3,3% | | Ph 0% |

Nota: ID: identificação; Ph: Cromossomo Philadelphia; Ref.: número de identificação do paciente do “Grupo Referência”. Os espaços em verde identificam os pacientes com resposta ótima, em amarelo as situações de alerta e em vermelho os casos de falha. Os espaços em branco apontam as ocasiões onde não ocorreu a avaliação da resposta.

Tabela 5 – Resposta terapêutica do “Grupo Genérico” .

| ID (n:32) | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
|-----------|------------------|---------------|--------------|
| Gen. 1 | Ph 0,5% | | Ph 0% e 0,18 |
| Gen. 2 | Ph 0% e 6,43 | | 0,27 |
| Gen. 4 | Ph 55% +8 e 7,11 | Ph 0% | 0,017 |
| Gen. 5 | Ph 75% | 17,64 | 4,47 |
| Gen. 6 | Ph 3,3% e 1,65 | | 0,1 |
| Gen. 7 | 24,57 | 5,11 | 0,64 |
| Gen. 8 | Ph 9% e 5,3 | Ph 30% e 12,6 | 0,44 |
| Gen. 9 | Ph 30% | 0,29 | 0,093 |
| Gen. 11 | | Ph 3,33% | 0,033 |
| Gen. 12 | Ph 0% e 0,25 | 0,069 | 0,018 |
| Gen. 13 | Ph 3,33% | | 0,05 |
| Gen. 14 | | Ph 15% e 0,58 | |
| Gen. 15 | | Ph 0% e 0,06 | 0,055 |
| Gen. 16 | | 2,35 | 0,058 |
| Gen. 17 | Ph 30% e 5,69 | 0,16 | 0,14 |
| Gen. 18 | Ph 0% | 0,15 | |
| Gen. 20 | Ph 15% e 17,36 | Ph 0% | 0,035 |
| Gen. 21 | 0,16 | 0,0026 | 0,007 |
| Gen. 22 | 4,04 | 1,68 | 0,73 |
| Gen. 23 | 97,77 | 2,75 | 0,4 |
| Gen. 24 | 1,64 | 0,17 | 0,01 |
| Gen. 26 | | 0,31 | 0,036 |
| Gen. 27 | 2,42 | 0,19 | 0,055 |
| Gen. 28 | 4,21 | 2,3 | 0,05 |
| Gen. 29 | Ph 10% | 1,21 | 1,01 |
| Gen. 32 | 0,092 | 0,014 | 0,028 |
| Gen. 34 | Ph 66,5% | 8,3 | 2,34 |
| Gen. 35 | 1,46 | 0,043 | 0,014 |
| Gen. 37 | 6,25 | 0,37 | |
| Gen. 38 | 2,55 | 0,31 | 0,058 |
| Gen. 39 | | 1,31 | 0,4 |
| Gen. 40 | Ph 25% e 4,71 | 0,29 | 0,44 |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: ID: identificação; Ph: Cromossomo Philadelphia; Gen.: número de identificação do paciente do “Grupo Genérico”. Os espaços em verde identificam os pacientes com resposta ótima, em amarelo as situações de alerta e em vermelho os casos de falha. Os espaços em branco apontam as ocasiões onde não ocorreu a avaliação da resposta.

O cariótipo acompanhava a redução progressiva do percentual de metáfases portadoras da translocação t(9;22). O Q-PCR analisava a queda dos transcritos BCR-ABL1.

Alguns pacientes não conseguiram ser avaliados nos tempos corretos em função da ausência de recursos para a realização destes exames. Nas tabelas 5 e 6, os espaços em branco representam estas situações.

A resposta ao tratamento com MI é definida como ótima, se, aos três meses após o início do tratamento, a quantificação dos transcritos BCR-ABL1 alcançou a redução de 1 log; aos seis meses, a quantificação BCR-ABL1 atingiu a redução de 2 logs; e, aos 12 meses a quantificação BCR-ABL1 alcançou a redução de 3 logs ($BCR-ABL1^{EI} \leq 0,1\%$) (BACCARANI et al., 2013).

Com a medicação de referência, aos três meses de tratamento a resposta ótima ($BCR-ABL1^{EI} \leq 10\%$) foi alcançada por 62% (18/29) dos pacientes. Aos seis meses, 41,4% (12/29) atingiu a resposta ótima com redução de pelo menos 2 logs ($BCR-ABL1^{EI} \leq 1\%$) e aos 12 meses, 48,3% (14/29) dos pacientes alcançou a resposta molecular maior (RMM) que corresponde ao $BCR-ABL1^{EI} \leq 0,1\%$. Com a medicação genérica, uma resposta ótima aos três meses foi atingida por 62,5% (20/32). Aos seis meses, 71,9% dos pacientes conseguiu um resultado ótimo (23/32), E por fim, aos doze meses, 53,1% (17/32) dos pacientes obteve a meta de RMM. Estes dados estão resumidos na tabela 6.

Tabela 6 – Classificação das respostas terapêuticas segundo o tipo de medicamento.

| | GRUPO REFERÊNCIA (n:29) | | | GRUPO GENÉRICO (n:32) | | |
|--------------------|-------------------------|---------|----------|-----------------------|---------|----------|
| | 3 meses | 6 meses | 12 meses | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
| Resposta Ótima (%) | 62,0 | 41,4 | 48,3 | 62,5 | 71,9 | 53,1 |
| Alerta (%) | 3,5 | 13,8 | 10,3 | 18,8 | 9,4 | 28,1 |
| Falha (%) | 3,5 | 13,8 | 13,8 | 0 | 6,2 | 9,4 |
| Não avaliado (%) | 31,0 | 31,0 | 27,6 | 18,7 | 12,5 | 9,4 |
| TOTAL | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Fonte: Elaborado pelo autor

Nota: Os espaços em verde identificam o percentual de pacientes classificados com resposta ótima em cada momento cronológico. Em amarelo as situações de alerta e em vermelho o percentual dos casos de falha, para cada grupo de medicamento.

O teste não paramétrico de Mann Whitney foi empregado para o estudo de comparação entre os grupos. O nível de probabilidade (p valor) $< 0,05$ foi adotado como critério de significância. O teste de comparação entre os medicamentos (Referência e Genérico) esboçou resultado significativo apenas aos três meses de tratamento (p: 0,001). Na avaliação da resposta terapêutica aos três meses, o teste favorece o genérico.

Justificamos o resultado pela provável existência de um maior risco biológico nos casos da doença com escore de Sokal mais alto, predominantes em nossa casuística, no grupo analisado que usou a apresentação original.

Vários estudos já correlacionaram as concentrações plasmáticas do imatinibe com a obtenção de resposta adequada ao tratamento. O estudo em pauta não foi delineado para testar a concentração plasmática de cada medicamento, comparando o medicamento de referência com o genérico (ISHIKAWA et al, 2010; LARSON et al, 2008; PICARD et al, 2007).

Desde 2013, em diversos países do mundo, vêm sendo usadas as formulações genéricas do imatinibe, autorizadas pelas agências reguladoras locais. Alguns relatos na literatura questionaram a eficácia do imatinibe genérico, mas referem-se a cópias que apresentaram bioequivalência duvidosa (MATTAR, 2010; RAZMKHAH et al, 2010). Em contrapartida, até os dias de hoje, não existem evidências de que o imatinibe genérico aprovado nos Estados Unidos da América e na União Européia seja desprovido de eficácia em comparação com o medicamento de marca (DE LEMOS; KYRITSIS, 2015).

A agência reguladora européia, European Medicines Agency (EMA), já havia liberado a medicação em sua apresentação genérica desde outubro/2012. Em fevereiro/2016, as cópias genéricas do imatinibe foram aprovadas pelo FDA. Temos assim, um curto período de tempo após o efetivo uso do imatinibe genérico com escassa produção literária sobre o tema. Um estudo da Croácia (OSTOJIC et al, 2016) conclui que quando utilizados em doses equivalentes, os genéricos do imatinibe são comparáveis na eficácia clínica e têm potencial para oferecer economia substancial no custo do tratamento para da LMC.

4.4 Eventos adversos

Além da resposta terapêutica, também foram avaliados os eventos adversos apresentados durante todo o acompanhamento do estudo. Cada efeito relatado foi submetido a uma escala padrão de graduação de acordo com o descrito na literatura.

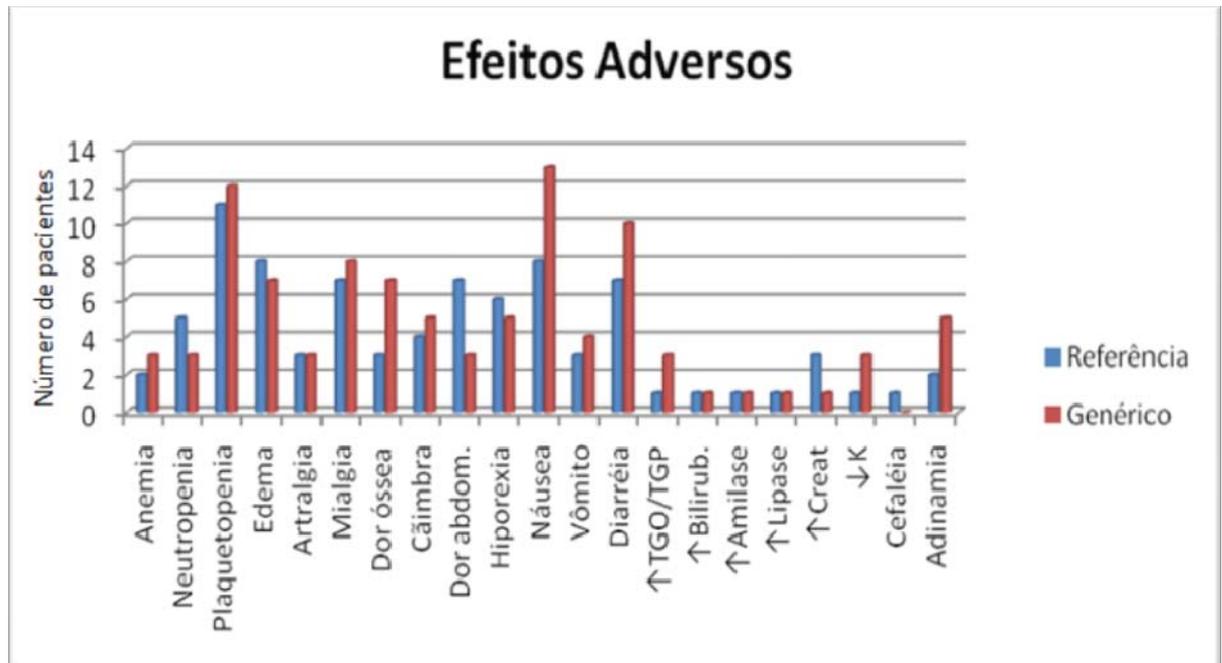
A classificação utilizada foi a do Instituto Nacional do Câncer norte-americano (NCI). O grupo da instituição americana elencou e realizou a gradação dos principais eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos anti-neoplásicos. O material foi intitulado Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versão 4.03, publicada em junho de 2010. A versão original em inglês pode ser acessada pelo endereço eletrônico http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010).

A graduação dos eventos adversos de acordo com o CTCAE, considerando a gravidade do evento, fica assim definida: GRAU 1 – leve; paciente assintomático ou com sintomas leves e sem indicação de intervenção; GRAU 2 – moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano, tais como: preparar as refeições, sair para compras em supermercado, usar o telefone; GRAU 3 – grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do auto-cuidado nas atividades cotidianas como higiene pessoal, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o sanitário, tomar medicamentos; GRAU 4 – conseqüências que representam risco de óbito; indicada intervenção urgente; GRAU 5 – óbito relacionado ao evento adverso.

Os eventos adversos foram agrupados em três tipos de categoria: um grupo geral e duas subdivisões: efeitos adversos hematológicos e não hematológicos.

O gráfico 9 demonstra os efeitos colaterais encontrados em sua totalidade.

Gráfico 9 – Eventos adversos por tipo de medicamento – Geral.

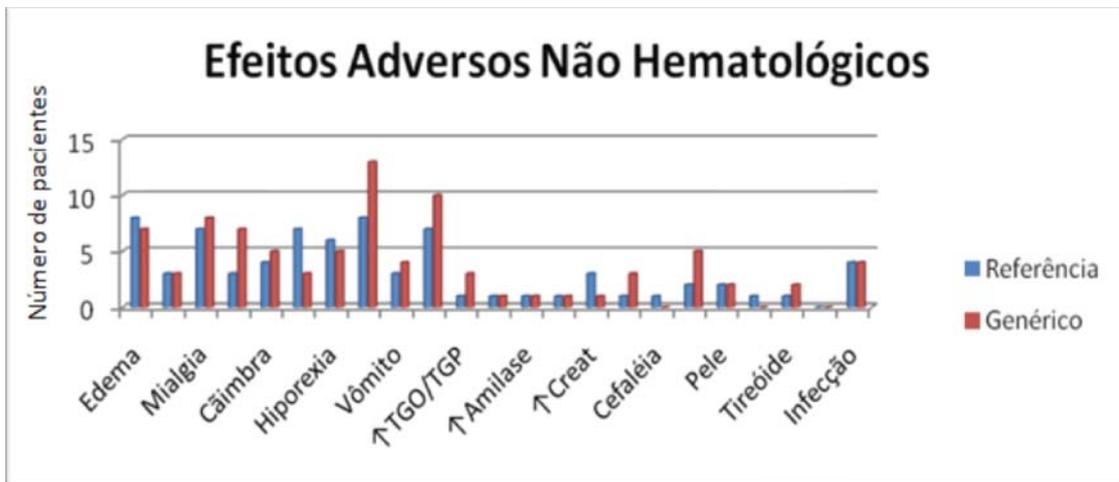


Fonte: Elaborada pelo autor

De uma maneira geral, neste tipo de apresentação gráfica, fica fácil apontar que o grupo de pacientes que recebeu a apresentação genérica exibiu um perfil de maior toxicidade relacionado com o trato gastrointestinal com exceção do sintoma dor abdominal. Foram registrados 35 eventos no “Grupo Referência” e 41 casos de efeitos adversos no “Grupo Genérico”, todos relacionados ao trato gastrointestinal. Também houve maior incidência de dores ósseas, câimbras e adinamia. Entretanto, ao calcular o valor de p para cada variável as diferenças entre os grupos não apresentam significado estatístico.

Em seguida os eventos adversos foram subdivididos em hematológicos e não hematológicos. O gráfico 10 reproduz os efeitos colaterais não hematológicos.

Gráfico 10 – Eventos adversos não hematológicos segundo o tipo de medicamento.



Fonte: Elaborada pelo autor

Muita atenção é dispensada aos efeitos colaterais hematológicos. Estes efeitos limitam o uso dos ITQ uma vez que possibilitam a ocorrência de um quadro semelhante ao da insuficiência medular. O CTCAE propõe gradação específica para este cenário conforme ilustra a figura 23.

Figura 23 – Gradação dos eventos adversos hematológicos.

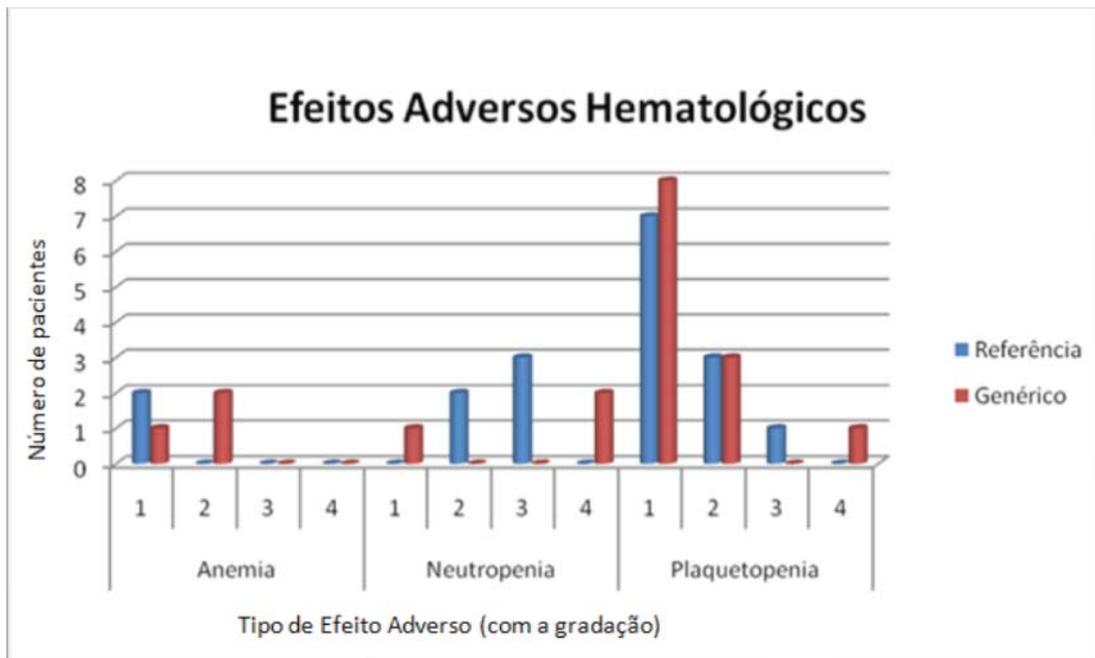
| GRADAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS | | | | |
|---|--------|---------|-----------|---------------|
| EVENTO | GRAU 1 | GRAU 2 | GRAU 3 | GRAU 4 |
| Anemia (g/L) | > 10 | 9,9 – 8 | < 8 | Risco de vida |
| Neutropenia ($\times 10^9/L$) | > 1,5 | 1,4 – 1 | 0,9 – 0,5 | < 0,5 |
| Plaquetopenia ($\times 10^9/L$) | > 75 | 74 – 50 | 49 – 25 | < 25 |

Fonte: Portal NCI

Nota: NCI – North American National Cancer Institute

O gráfico 11 aponta os efeitos adversos relacionados à mielotoxicidade. A plaquetopenia GRAU 1 ($>75 \times 10^9/L$) foi o evento mais comum. Ainda assim, foram encontrados eventos de maior gravidade dos graus três e quatro. Nenhum óbito aconteceu em virtude de eventos adversos na população estudada.

Gráfico 11 – Eventos adversos hematológicos segundo o tipo de medicamento.



Fonte: Elaborada pelo autor

Mais uma vez, o cálculo do valor de p careceu de significância estatística para diferenciar os grupos de medicamentos.

5. CONCLUSÕES

1. O perfil de resposta dos pacientes adultos portadores de LMC-FC, em uso de imatinibe 400 mg/dia, em sua apresentação genérica, se equipara na primeira avaliação e até ultrapassa os resultados obtidos com a medicação de referência.
2. Não apresentou significância estatística a correlação do escore de risco ao diagnóstico sobre a resposta terapêutica.
3. O perfil de eventos adversos evidencia discreto aumento da prevalência com a apresentação genérica, com destaque aos efeitos sobre o trato gastrointestinal.
4. Não foi possível relacionar, com significância estatística, um menor grau de leucocitose por ocasião do diagnóstico à obtenção de resposta ideal ao tratamento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até este momento, escassas são as publicações sobre a eficácia terapêutica das cópias genéricas do imatinibe no Brasil e no mundo, valendo ressaltar, portanto, o ineditismo do presente trabalho.

Algumas limitações são perceptíveis, especialmente no tocante à disponibilidade dos exames de monitorização da resposta terapêutica.

O acompanhamento do perfil de eventos adversos dos medicamentos genéricos merece avaliação cuidadosa e manejo continuado, objetivando uma maior adesão ao tratamento.

Seria de grande valia a realização de um estudo prospectivo com os mesmos objetivos, embora do ponto de vista prático, seja pouco provável que o mesmo venha a ocorrer.

Vale ressaltar a provável existência de um maior risco biológico nos casos da doença com escore de Sokal mais alto, predominantes no grupo analisado que usou a apresentação original. Salienta-se também a ocorrência de eventos com conseqüente interrupção do uso do medicamento, que gerou modificação dos sujeitos passíveis de análise comparativa. De qualquer modo, fica evidente a não inferioridade de ação da apresentação genérica.

O conhecimento aprofundado das características particulares dos pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica em tratamento Serviço de Hematologia do HUWC permite uma maior compreensão da prática clínica local, com as peculiaridades do meio. Merece registro a publicação recente de um relato de caso na revista britânica *Journal of Medical Case Reports* intitulado “*Pancytopenia during tyrosine kinase inhibitor treatment; coexistence of chronic myeloid leukemia and visceral leishmaniasis: a case report*” (ANEXO D).

REFERÊNCIAS

- AHMED, R.; NAQI, N.; HUSSAIN, I.; et al. Presenting phases of chronic myeloid leukaemia. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v.19, n. 8, p. 469-72, 2009.
- ARBER, D.; ORAZI, A.; HASSERJIAN, R.; THIELE, J.; BOROWITZ, M.; LE BEAU, M.; BLOOMFIELD, C.; CAZZOLA, M.; VARDIMAN, J. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 2016.
- ARONSON, S.M. Arsenic and old myths. **R I Med**, v. 77, p. 233-234, 1994.
- AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE (AIHW). Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books: **Chronic Myeloid Leukaemia**. Canberra, 2014. Disponível em: < www.aihw.gov.au/acim-books >. Acesso em: 27 jun. 2016.
- BACCARANI, M.; SAGLIO, G.; GOLDMAN, J.; HOCHHAUS, A.; SIMONSSON, B.; APPELBAUM, F.; APPERLEY, J.; CERVANTES, F.; CORTES, J.; DEININGER, M.; GRATWOHL, A.; GUILHOT, F.; HOROWITZ, M.; HUGHES, T.; KANTARJIAN, H.; LARSON, R.; NIEDERWIESER, D.; SILVER, R.; HEHLMANN, R.; EUROPEAN LEUKEMIANET. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, v. 108, n. 6, p. 1809-1820, 2006.
- BACCARANI, M.; CASTAGNETTI, F.; GUGLIOTTA, G.; PALANDRI, F.; SOVERINI, S.; EUROPEAN LEUKEMIA NET. Response definitions and European LeukemiaNet Management recommendations. Best practice & research. **Clinical Haematology**, v.22, n.3, p.331-341, 2009.
- BACCARANI, M.; DEININGER, M. W.; ROSTI, G.; HOCHHAUS, A.; SOVERINI, S.; APPERLEY, J. F.; CERVANTES, F.; CLARK, R. E.; CORTES, J. E.; GUILHOT, F.; HJORTH-HANSEN, H.; HUGHES, T.P.; KANTARJIAN, H. M.; KIM, D. W.; LARSON, R. A.; LIPTON, J. H.; MAHON, F. X.; MARTINELLI, G.; MAYER, J.; MÜLLER, M. C.; NIEDERWIESER, D.; PANE, F.; RADICH, J. P.; ROUSSELOT, P.; SAGLIO, G.; SAUBELE, S.; SCHIFFER, C.; SILVER, R.; SIMONSSON, B.; STEEGMANN, J. L.; GOLDMAN, J. M.; HEHLMANN, R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. **Blood**, v.122, n.6, p.872-884, 2013.
- BARBOLOSI, D.; ATHANASSIOS, I. Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy: a simulation study using a PK–PD model. **Computers in Biology and Medicine**, v. 31, n. 3, p. 157-172, 2001.
- BARTRAM, C.; de KLEIN, A.; HAGEMEIJER A.; et al. Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. **Nature**, v.306, p. 277-280, 1983.
- BEDOR, D.C.G. **Desenvolvimento e validação de métodos bioanalíticos para dosagem de antimicrobianos em plasma humano**. 2007. Dissertação de Mestrado. - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.

BENET, L. Understanding bioequivalence testing. **Transplant. Proc.**, v.31, supl. 3, p.75-95, 1999.

BIXBY, D.; TALPAZ, M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p.461-76, 2009.

BJÖRKHOLM, M.; KRISTINSSON, S.Y.; LANDGREN, O.; GOLDIN, L.R. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 122, n. 3, p. 460–461, 2013.

BORTOLHEIRO, T.C. **Avaliação de fatores prognósticos e das respostas hematológica, citogenética e molecular em pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com mesilato de imatinibe**. 2007. Dissertação de mestrado. - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2007.

BORTOLHEIRO, T.; CHIATTONE, C. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.30, supl. 1, p. 3-7, 2008.

BRANFORD, S.; HUGHES, TP.; RUDZKI, Z. Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics. **Br J Haematol**, v. 107, n. 3, p. 587-599, 1999.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 de janeiro de 1999a. Seção 1, p. 21.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 11 de fevereiro de 1999b. Seção 1, p. 57.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 431, de 03 de outubro de 2001. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 de outubro de 2001. Seção 1, p. 85.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 de junho de 2003a. Seção 1, p. 28.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. RE nº 893, de 29 de maio de 2003. Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 de junho de 2003b. Seção 1, p. 48.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. RE nº 898, de 29 de maio de 2003. Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 de junho de 2003c. Seção 1, p.54.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 347, de 23 de junho de 2008. Alteração do anexo da Portaria SAS nº 431, de 03 de outubro de 2001. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 de junho de 2008. Seção 1, p. 54.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011, que dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 de agosto de 2011. Seção 1, p.117.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 1.737, de 15 de maio de 2013. **Diário Oficial da União**. Brasília, 16 de maio de 2013. Seção 1, p.63.

CAMPO, E.; SWERDLOW, S.H.; HARRIS, N.L.; PILERI, S.; STEIN, H.; JAFFE, E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5019-5032, 2011.

CAMPOS, M.G.; ARANTES, A.M.; OLIVEIRA, J.S.R; CHAUFFAILLE, M.F. Considerações sobre idade e perfil de apresentação em leucemia mielóide crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 28, supl. 2, abstr. 452, 2006.

CHEN, M.L. et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. **Pharmaceutical research**, v. 18, n. 12, p. 1645-1650, 2001.

CHEREDA, B.; MELO, J. Natural course and biology of CML. **Ann. Hematol**, v.94, supl. 2, p. S107-S121, 2015.

CORSO, A.; LAZZARINO, M.; MORRA, E.; MERANTE, S.; ASTORI, C.; BERNASCONI, P.; BONI, M.; BERNASCONI, C. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation– a retrospective study of 443 patients. **Ann Hematol**, v. 70, n. 2, p. 79-82, 1995.

DALEY, G.; VAN ETTEN, R.; BALTIMORE, D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. **Science**, v. 247, p. 824-830,1990.

DAVIT, B.; CHEN, M.; CONNER, D.; HAIDAR, S; KIM, S.; LEE, C.; LIONBERGER, R.; MAKHLOUF, F; NWAKAMA, P.; PATEL, D.; SCHUIRMANN, D.; YU, L. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration. **The AAPS Journal**, v. 14, n. 4, p. 915-924, 2012.

DEININGER, .M; GOLDMAN, J.M.; LYDON, N.B.; MELO, J.V. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL positive cells. **Blood**, v. 90, p. 3691-3698,1997.

DEININGER, M.; GOLDMAN, J.M.; MELO, J. The molecular biology of of chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 96, n. 10, p. 3343-3356, 2000.

DEININGER, M.W. Milestones and monitoring in patients with CML treated with imatinib. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p.419-426, 2008.

DE LEMOS, M.; KYRITSIS, V. Clinical efficacy of generic imatinib. **J Oncol Pharm Pract**, v. 21, n. 1, p. 76-79, 2015.

DRUKER, B.J.; TAMURA, S.; BUCHDUNGER, E.; et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. **Nat Med.**, v. 2, p. 561-566, 1996.

DRUKER, B.J.; TALPAZ, M.; RESTA, D.; et al. Clinical efficacy and safety of an ABL-specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myeloid leukemia [abstract]. **Blood**, v. 94, abstr. 368, 1999.

DRUKER, B. J.; GUILHOT, F.; O'BRIEN, S. G.; GATHMANN, I.; KANTARJIAN, H.; GATTERMANN, N.; DEININGER, M. W.; SILVER, R. T.; GOLDMAN, J. M.; STONE, R. M.; CERVANTES, F.; HOCHHAUS, A.; POWELL, B. L.; GABRILOVE, J. L.; ROUSSELOT, P.; REIFFERS, J.; CORNELISSEN, J. J.; HUGHES, T.; AGIS, H.; FISCHER, T.; VERHOEF, G.; SHEPHERD, J.; SAGLIO, G.; GRATWOHL, A.; NIELSEN, J. L.; RADICH, J. P.; SIMONSSON, B.; TAYLOR, K.; BACCARANI, M.; SO, C.; LETVAK, L.; LARSON, R. A.; IRIS INVESTIGATORS. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **New Engl J Med**, v. 355, n. 23, p. 2408-17, 2006.

DRUKER, B. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. **Blood**, v. 112, n. 13, p. 4808-4817, 2008.

ECKSTEIN, N.; RÖPER, L.; HAAS, B.; POTTHAST, H.; HERMES, U.; UNKRIG, C.; NAUMANN-WINTER, F.; ENZMANN, H. Clinical pharmacology of tyrosine kinase inhibitors becoming generic drugs: the regulatory perspective. **J Exp Clin Cancer Res**, v. 33, n.1, p. 1-15, 2014.

EIRING, A.; KHORASHAD, J.; MORLEY, K.; DEININGER, M. Advances in the treatment of chronic myeloid leukemia. **BMC Med**, v. 9, p. 99, 2011.

FADERL, M.; TALPAZ, M.; ESTROV, Z.; O'BRIEN, S.; KURZROCK, R.; KANTARJIAN, H. M. Mechanisms of disease – The biology of chronic myeloid leukemia. **New Engl J Med**, v. 341, n. 3, p. 164-172, 1999.

FUNKE, V. A. M.; MEDEIRO, C. R.; LIMA, D. H.; SETÚBAL, D. C.; BITENCOURT, M. A.; BONFIM, C. M.; RUIZ, J.; ZANIS NETO, J.; PASQUINI, R. Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinibmesylate in Brazil: a study of 98 cases. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 27, n. 3, p. 159-165, 2005.

GRATWOHL, A.; BALDOMERO, H.; PASSWEG, J. The role of hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. **Ann Hematol**, v. 94, supp. 2, p. S177–S186, 2015.

GROFFEN, J.; STEPHENSON, J.R.; HEISTERKAMP, N.; de KLEIN, A.; BARTRAM, C.R.; GROSVELD, G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. **Cell**, v. 36, p. 93-99, 1984.

HASFORD, J.; PFIRMANN, M.; HEHLMANN, R.; ALLAN, N.; BACCARANI, M.; KLUIN-NELEMANS, J., et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. **J Natl Cancer Inst.**, v. 90, p. 850-858, 1998.

HASFORD, J.; BACCARANI, M.; HOFFMANN, V.; GUILHOT, J.; SAUSSELLE, S.; ROSTI, G.; et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. **Blood**, v. 118, p. 686-692, 2011.

HEHLMANN, R.; HEIMPEL, H.; HASFORD, J.; et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML study group. **Blood**, v. 84, p. 4064-4077, 1994.

HEHLMANN, R.; BERGER, U.; PFIRMANN, M.; 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**, v. 17, p. 1529-1537, 2003.

HEHLMANN, R.; HOCHHAUS, A.; BACCARANI, M. On behalf of the European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. **Lancet**, v. 370, p. 342-350, 2007.

HEHLMANN, R. CML-Where do we stand in 2015? **Ann Hematol**, v. 94, supl. 2, p. S103-S105, 2015.

HEYSSEL, R.; BRILL, A.B.; WOODBURY, L.A.; NISHIMURA, E.T.; GHOSE, T.; HOSHINO, T.; YAMASAKI, M. Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. **Blood**, v. 15, p. 313-331, 1960.

HÖGLUND, M.; SANDIN, F.; HELLSTRÖM, K., BJÖREMAN, M.; et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Usage, Treatment Outcome, and Prognostic Scores in CML: Report from the Population-Based Swedish CML Registry. **Blood**, v. 122, n. 7, p. 1284-1292, 2013.

HÖGLUND, M.; SANDIN, F.; SIMONSSON, B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. **Ann Hematol**, v. 94, supl. 2, p. S241-S247, 2015.

HOWLADER, N.; et al. **SEER Cancer Statistics Review**, 1975-2013, National Cancer Institute. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013>. Acesso em: 27 jun. 2016.

HUGHES, T.P.; BRANFORD, S. Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 477-487, 2009.

ILARIA, R.L. Pathobiology of lymphoid and myeloid blast crisis and management issues. **Hematol Am Soc Hematol Educ Program**, p. 188-194, 2005.

ISHIKAWA, Y.; KIYOI, H.; WATANABE, K.; MIYAMURA, K.; NAKANO, Y.; KITAMURA, K.; KOHNO, A.; SUGIURA, I.; YOKOZAWA, T.; HANAMURA, A.; YAMAMOTO, K.; IIDA, H.; EMI, N.; SUZUKI, R.; OHNISHI, K.; NAOE, T. Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR–ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: A report from the BINGO study. **Cancer Sci**, v. 101, n. 10, p. 2186-2192, 2010.

JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. **Am J Hematol**, v. 87, n. 11, p. 1037-1045, 2012.

KANTARJIAN, H.M.; KEATING, M.J.; TALPAZ, M.; WALTERS, R.S.; SMITH, T.L.; CORK, A.; McCREDIE, K.B.; FREIREICH, E.J. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients. **Am J Med**, v. 83, n. 3, p. 445-454, 1987.

KIPREOS, E.T.; WANG, J.Y. Differential phosphorylation of c-Abl in cell cycle determined by cdc2 kinase and phosphatase activity. **Science**, v. 48, p. 217-220, 1990.

KUJAWSKI, L.; TALPAZ, M. Strategies for overcoming imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. **Leukemia and Lymphoma**, v. 48, n.12, p. 2310 - 2322, 2007.

KURZROCK, R.; KANTARJIAN, H.; DRUKER, B; TALPAZ, M. Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics **Ann Inter Med**, v. 138, n. 10, p. 819-831, 2003.

LARSON, R.; DRUKER, B.; GUILHOT, F.; S.; RIVIERE, G.; KRAHNKE, T.; GATHMANN, I.; WANG, Y. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. **Blood**, v. 111, n. 8, p. 4022-4028, 2008.

LEWIS, J.M.; SCHWARTZ, M.A. Integrins regulate the association and phosphorylation of paxillin by c-Abl. **J Biol Chem**, v. 273, p. 14225-14230, 1998.

LORAND-METZE, I.; PAGNANO, K.B.; VIEIRA, V.A.; DELAMAIN, M.T.; ROSSINI, M.S.; METZE, K. Fatores que influem na resposta citogenética com o uso do imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 27, supl.2: abst 365, 2005.

MAHON, F. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML. **Ann Hematol**, v. 94, supl. 2, p. S187–S193, 2015.

MARIN, D.; BAZEOS, A.; MAHON, F.X.; ELIASSON, L.; 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.**, v. 28, n. 14, p. 2381-8, 2010.

MATTAR, M. Failure of copy Imatib (CIPLA, India) to maintain hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia in chronic phase. **Int J Hematol**, v. 91, n. 1, p. 104-106, 2010.

- MARZO, A.; BALANT, L. Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, Aulendorf, v. 45, n. 2, p. 109-115, 1995.
- MAURO, M.; DRUKER, B. STI571: Targeting BCR-ABL as Therapy for CML. *The Oncologist*, v. 6, n. 3, p. 233-238, 2001.
- MELO, J.; MYINT, H.; GALTON, D.; GOLDMAN, J. P190BCR-ABL chronic myeloid leukemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukemia? *Leukemia*, v. 8, p.208-211, 1994.
- MELO, J.V. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood*, v. 88, p. 2375-2384, 1996.
- MELO, J.V.; BARNES, D.J. Chronic myeloid leukemia: biology of advanced phase. In: **Myeloproliferative Disorders**. Springer Berlin Heidelberg, New York, pp 37-59, 2007.
- MENDIZABAL, A.; GARCIA-GONZALEZ, P.; LEVINE, P. Regional variations in age at diagnosis and overall survival among patients with chronic myeloid leukemia from low and middle income countries. *Cancer Epidemiol*, v. 37, n. 3, p. 247-254, 2013.
- MEREDITH, P.A. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Saf.*, Auckland, v.15, n. 4, p. 233-242, 1996.
- MOTTALIB, M.; SULTANA, T.; KHALIL, M.; et al. Phase distribution of chronic myeloid leukemia in Bangladesh. *BMC Res Notes*, v. 7, p.142, 2014.
- MUGHAL, T.; RADICH, J.; DEININGER, M.; APPERLEY, J.; HUGHES, T.; HARRISON, C.; GAMBACORTI-PASSERINI, C.; SAGLIO, G.; CORTES, J.; DALEY, G. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica*, v. 101, n. 5, p.541-558, 2016.
- MÜLLER, M.C.; CROSS, N.C.; ERBEN, P.; SCHENK, T.; et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*, v. 23, n. 11, p. 1957-1963, 2009.
- MUSSELMAN, J.R.; BLAIR, C.K.; CERHAN, J.R.; NGUYEN, P.; HIRSCH, B.; ROSS, J.A. Risk of adult acute and chronic myeloid leukemia with cigarette smoking and cessation. *Cancer Epidemiol*, v. 37, n. 4, p. 410-416, 2013.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Portal NCI. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)**, versão 4.03, 2010. Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40. Acesso em: 27 jun. 2016.
- NOWELL, P.; HUNGERFORD, D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, v. 132, p. 1497, 1960.
- O'HARE, T.; DEININGER, M.W.; EIDE, C.A.; CLACKSON, T. DRUKER, B.J. Targeting the BCR-ABL signaling pathway in therapy-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Clin Cancer Res*, v. 17, n. 2, p. 212-21, 2011.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Drug therapy: adherence to medication. **N Engl J Med**, v. 353, n. 5, p. 487-97, 2005.

OSTOJIC, A.; SERTIC, D.; RONCEVIC, P.; PERIC, Z.; et al. Comparison of Branded and Generic Imatinib Plasma Concentrations in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia: Unicentric Study. **Clin Lymphoma, Myeloma Leuk**, v.16, n. 8, p. 472-6, 2016.

PFIRRMANN, M.; BACCARANI, M.; SAUSSELE, S.; GUILHOT, J.; CERVANTES, F, OSSENKOPPELE, G.; HOFFMANN, V.; CASTAGNETTI, F.; HASFORD, J.; HEHLMANN, R.; SIMONSSON, B. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 30, p. 48-56, 2016.

PICARD, S.; TITIER, K.; ETIENNE, G.; TEILHET, E.; DUCINT, D.; BERNARD, M.; LASSALLE, R.; MARIT, G; REIFFERS, J.; BEGAUD, B.; MOLIMARD, M.; MAHON, F. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 109, n. 8, p. 3496-3499, 2007.

PRITHVIRAJ, B.; PARK, H.; AL-KHAFAJI, J.; GRANT, S. Strategies to Circumvent the T315I Gatekeeper Mutation in the Bcr-Abl Tyrosine Kinase. **Leuk Res Rep**, v. 2, n.1, p.18-20, 2013.

QUINTAS-CARDAMA, A.; CORTES, J. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc**, v. 81, n. 7, p. 973-988, 2006.

QUINTAS-CARDAMA, A.; CORTES, J. Molecular biology of *bcr-abl1*-positive chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 113, n. 8, p. 1619-1630, 2009.

RAVANDI, F.; CORTES, J.; ALBITAR, M.; et al. Chronic myelogenous leukaemia with p185(BCR/ABL) expression: characteristics and clinical significance. **Br J Haematol**, v. 107, p. 581-586, 1999.

RAZMKHAH, F.; RAZAVI, M.; ZAKER, F.; KAZEMI, A.; NEGARI, S.; RASIGHAEMI, P.; KALANTARMOTAMEDI, M.; ZAREI, M.; PAZHAKH, V. Hematologic and Molecular Responses to Generic Imatinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. **Laboratory Medicine**, v. 41, n. 9, p. 547-550, 2010.

REDAELLI, A.; BELL, C.; CASAGRANDE, J., et al. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. **Expert Rev Anticancer Ther**, v. 4, n. 1, p. 85-96, 2004.

REIS, S.; QUIXADA, A.; NUNES, S.; CID, D.; et al. Adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukemia: a study of the first decade of responses obtained at a Brazilian hospital. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 35, n. 3, p. 174-179, 2013.

RODAK, B. **Hematology Clinical Principles and Applications**, 2ed, Elsevier, Philadelphia, 2002.

ROWLAND, M.; TOZER, T. **Introdução a Farmacocinética e a Farmacodinâmica: As Bases Quantitativas da Terapia Farmacológica**. 1ed. Artmed, 2009.

- ROWLEY, J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining [letter]. **Nature**, v. 243, p. 290-293, 1973.
- SANTOS, F.; KANTARJIAN, H.; QUINTAS-CARDAMA, A.; CORTES, J. Evolution of therapies for chronic myelogenous leukemia. **Cancer journal** (Sudbury, Mass.), v. 17, n. 6, p. 465, 2011.
- SAUSSELE, S.; SILVER, R. Management of chronic myeloid leukemia in blast crisis. **Ann Hematol**, v. 94, suppl. 2, p. S159–S165, 2015.
- SAVAGE, D.; ANTMAN, K. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. **N Engl J Med**, v. 346, n. 9, p. 683-93, 2002.
- SAWYERS, C.; McLAUGHLIN, J.; GOGA, A.; HAVLIK, M.; WITTE, O. The nuclear tyrosine kinase c-Abl negatively regulates cell growth. **Cell**, v. 77, p. 121-131, 1994.
- SHAH, V.P.; MIDHA, K.K.; DIGHE, S.; McGILVERAY I.J.; et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Conference report. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 16, n. 4, p. 249-255, 1990.
- SOKAL, J.; COX, E.; BACCARANI, M.; TURA, S., GOMEZ, G.; et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. **Blood**, v. 63, p. 789-99, 1984.
- STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacêuticas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.35, n.1, 1999.
- TALPAZ, M.; MERCER, J.; HEHLMANN, R. The interferon-alpha revival in CML. **Ann Hematol**, v. 94, suppl. 2, p. S195–S207, 2015.
- TARDIEU, S.; BRUN-STRANG, C.; BERTHAUD, P. et al. Management of chronic myeloid leukemia in France: a multicentered cross-sectional study on 538 patients. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 14, p. 545–553, 2005.
- TEFFERI, A.; VARDIMAN, J. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. **Leukemia**, v. 22, p.14-22, 2008.
- TYBULEWICZ, V.; CRAWFORD, C.; JACKSON, P.; BRONSON, R.; MULLIGAN, R. Neonatal lethality and lymphopenia in mice with a homozygous disruption of the c-abl proto-oncogene. **Cell**, v. 65, p. 1153-1163, 1991.
- VAN ETEN, R.A. Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-Abl. **Trends Cell Biol**, v. 9, p. 179-186, 1999.

VALENCIA, A.; CERVERA, J.; SUCH, E.; BARRAGAN, E.; BOLUFER, P.; FUSTER, O.; COLLADO, R.; MARTINEZ, J.; SANZ, M. Complex variant t(9;22) chromosome translocations in five cases of chronic myeloid leukemia. **Advances in Hematology**, v. 2009, p.1-5, 2009.

VARDIMAN, J.W.; THIELE, J.; ARBER, D.A.; BRUNNING, R.D.; BOROWITZ, M.J.; PORWIT, A.; et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, v. 114, p. 937-51, 2009.

VONCKEN, J.; VAN SCHAICK, H.; KAARTINEN, V.; et al. Increased neutrophil respiratory burst in bcr-null mutants. **Cell**, v. 80, p. 719-728, 1995.

VONCKEN, J.; KAARTINEN, V.; GROFFEN, J.; HEISTERKAMP, N. Bcr/Abl associated leukemogenesis in bcr null mutant mice. **Oncogene**, v. 16, p. 2029-2032, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Globalization and access to drugs. Perspectives on the WTO/TRIPS Agreement, second edition. **DAP Series**, n. 7. Revised January 1999.

YUAN, Z.M.; SHIOYA, H.; ISHIKO, T.; et al. p73 is regulated by tyrosine kinase c-Abl in the apoptotic response to DNA damage. **Nature**, v. 399, p. 814-817, 1999.

ZAHARIEVA, M.; AMUDOV, G.; KONSTANTINOV, S.; GUENOVA, M. Modern Therapy of Chronic Myeloid Leukemia, **Leukemia**, InTech, 2013. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/leukemia/modern-therapy-of-chronic-myeloid-leukemia> Acesso em: 27 jun. 2016.

ZAPATER, P.; HORGA, J. Los estudios de bioequivalência. I. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. **Revista de Neurologia**, v. 29, 1999.

ANEXO A – DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, 16/05/2013

Nº 93, quinta-feira, 16 de maio de 2013

Diário Oficial da União – Seção 1

ISSN 1677-7042

63



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.737, DE 15 DE MAIO DE 2013

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de reconstituição de 11 de outubro de 2011, da Presidente da República, publicado no DOU de 13 de outubro de 2011 e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e no inciso I, e 1º do art. 55 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, resolve:

Art. 1º Defere petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexo;

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

DIRECU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

COORDENAÇÃO DE REGISTRO

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADEASTRO - UF PRINCÍPIO ATIVO CLASSIFICAÇÃO DESCRICÃO MARCA OU REFERÊNCIA NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DESTINAÇÃO NUMERO DE REGISTRO VALIDADE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO NOME COMERCIAL ASSUNTO DESCRICÃO CRISTALIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA. L08298-1 MESHADO DE IMATINIBE ANTINEOPLÁSICO

Referência - GLIVEC 25351.4283862012-80 05/2018 COMERCIAL L0298.0398.001-2 24 Meses 300 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO INSTITUCIONAL L0298.0398.002-0 24 Meses 100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO INSTITUCIONAL L0298.0398.003-9 24 Meses 300 MG COM REV OR CX BL AL PLAS TRANS X 300 (EMB HOSP)

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO INSTITUCIONAL L0298.0398.004-7 24 Meses 300 MG COM REV OR CX BL AL PLAS TRANS X 600 (EMB HOSP)

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO INSTITUCIONAL L0298.0398.005-5 24 Meses 400 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO COMERCIAL L0298.0398.006-3 24 Meses 400 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO COMERCIAL L0298.0398.007-1 24 Meses 400 MG COM REV OR CX BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB HOSP)

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO COMERCIAL L0298.0398.008-1 24 Meses 400 MG COM REV OR CX BL AL PLAS TRANS X 600 (EMB HOSP)

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO COMERCIAL L0298.0398.009-9 24 Meses 400 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO COMERCIAL L0298.0398.010-7 24 Meses 400 MG COM REV OR CX BL AL PLAS TRANS X 600 (EMB HOSP)

Não informado 155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO COMERCIAL L0298.0398.011-5 24 Meses 400 MG COM REV OR CX BL AL PLAS TRANS X 300 (EMB HOSP)

DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO-RDC Nº 26, DE 15 DE MAIO DE 2013

Altera a RDC nº 10, de 21 de março de 2011, que dispõe sobre a garantia da qualidade de medicamentos importados e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regulamento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 9 de maio de 2013, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico http://www.in.gov.br/diariooficialdebrasil, pelo código 0001201305160063

Art. 1º O caput do art. 8º da RDC nº 10, de 21 de março de 2011, publicada no DOU de 24 de março de 2011, passa a vigorar com a seguinte redação:

*Art. 8º Todas as importadoras devem possuir laboratório de controle de qualidade e local de armazenamento adequados às res-

pectivas Boas Práticas, bem como capacidade técnica e operacional para realizar as atividades necessárias (NR)

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

DIRECU BRÁS APARECIDO BARBANO

SECRETARIA ESPECIAL DE SAÚDE INDÍGENA DISTRITO SANITÁRIO ESPECIAL INDÍGENA AMAPÁ E NORTE DO PARÁ

PORTARIA Nº 59, DE 15 DE MAIO DE 2013

A COORDENADORA DISTRITAL DE SAÚDE INDÍGENA DO DISTRITO SANITÁRIO ESPECIAL INDÍGENA AMAPÁ E NORTE DO PARÁ, no uso de suas atribuições, e tendo em vista o disposto no Decreto nº 7.336, de 19 de outubro de 2010, publicado no D.O.U. de 20/10/2010 e Portaria nº 745, de 12 de abril de 2011, publicada no Diário Oficial da União de 13 de abril de 2011, considerando o disposto na Portaria nº 2.372/JM, de 15 de outubro de 2012, que convoca a 5ª Conferência Nacional de Saúde Indígena, aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde, em sua 240ª Reunião Ordinária, realizada no dia 11 de dezembro de 2012 e considerando ainda a Deliberação do CONDISI - Conselho Distrital de Saúde Indígena Amapá e Norte do Pará resolve:

Art. 1º - Convocar as Etapas Locais e a Distrital da 5ª Conferência Nacional de Saúde Indígena no âmbito do Distrito Sanitário Especial Indígena Amapá e Norte do Pará, conforme calendário especificado abaixo:

Table with 4 columns: ETAPA LOCAL, PERÍODO, LOCAL, and other details for the 5th National Indigenous Health Conference.

Art. 2º - As despesas com a organização geral para a realização das etapas locais e da distrital conforme especificado no Art. 1º desta Portaria, ocorrerão à conta da dotação orçamentária consignada pelo DSEI Amapá e Norte do Pará.

Art. 3º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

NILMA DA SILVA PUREZA

DISTRITO SANITÁRIO ESPECIAL INDÍGENA TOCANTINS

PORTARIA Nº 28, DE 14 DE MAIO DE 2013

A Coordenadora Distrital de Saúde Indígena do Distrito Sanitário Especial Indígena do Ministério da Saúde no Tocantins, no uso da competência que lhe delegada pelo Decreto nº 7.336, que criou no âmbito do Ministério da Saúde a Secretaria Especial de Saúde Indígena, de 19 de outubro de 2010, publicado no DOU, que lhe confere o Decreto com a delegação de competência outorgada pela Portaria nº 3.757, publicado no DOU nº 2.8929, de 02/12/2010, considerando o disposto na Portaria nº 2.372/JMMS, de 15/12/2012, que convoca a 5ª Conferência Nacional de Saúde Indígena, publicado no DOU nº 249 de 23/12/2012, resolve:

Art. 1º - Fica convocada a Realização das Etapas Local e Distrital da 5ª Conferência Nacional de Saúde Indígena - 5ª CNSI, no âmbito do Distrito Sanitário Especial Indígena Tocantins - DSEI/TO, com períodos de realização como segue:

Etapa Local Amapá com data de realização em 10 e 11 de junho de 2013, no município de Tocantópolis/TO;

Etapa Local Javac com data de realização em 13 e 14 de junho de 2013, no município de Formoso do Araguaia/TO;

Etapa Local Karajá Santana e Xambioá com data de realização em 13 e 14 de junho de 2013, no município de Santa Fé do Araguaia/TO;

Etapa Local Karibó-Eareta e Javac com data de realização em 17 e 18 de junho de 2013, no município de Lagoa da Confiança/TO;

Etapa Local Krabó com data de realização em 17 e 18 de junho de 2013, no município de Itacajá/TO;

Etapa Local Xerente com data de realização em 20 e 21 de junho de 2013, no município de Tocantins/TO;

Etapa Distrital com data de realização em 27, 28 e 29 de agosto de 2013, no município de Palmas/TO;

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

IVANEIZILLA FERREIRA NOLETO

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE INSTITUTO EVANDRO CHAGAS

PORTARIA Nº 80, DE 15 DE MAIO DE 2013

O Diretor Substituto do Instituto Evandro Chagas da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, nomeado pela Portaria nº 506, de 10 de março de 2006, publicada no DOU de 14 subsequente, em cumprimento à decisão da Coordenação do Programa de Pós-Graduação Geral do IEC e da chefia do Centro de Documentação, Informação e Memória - CEDIM, em sessão realizada em 10 de maio de 2013, resolve:

Art. 1º Aproveitar o Regulamento Interno do Programa de Pós-Graduação Geral do Instituto Evandro Chagas, na forma do anexo a esta Portaria.

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

WYLLER ALENCAR DE MELLO

CAPÍTULO I DOS OBJETIVOS

Art. 1º A Pós-Graduação Geral do Instituto Evandro Chagas (PPG/IEC), órgão vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), objetiva contribuir com a ciência brasileira, por meio do Conselho Superior de Pós-Graduação, ao oferecer programas de Pós-Graduação stricto sensu, em níveis de mestrado e de doutorado nas áreas das ciências biológicas, ambientais, da saúde e agrotécnicas - subárea de veterinária;

Art. 2º O PPG/IEC busca parcerias que viabilizem o aprimoramento das áreas técnicas de suporte à saúde pública a partir da implantação do mestrado e do doutorado interinstitucional (MINTER e DINTER) nas áreas da ciência da informação, educação e gestão.

SEÇÃO I DO PROGRAMA INSTITUCIONAL

Art. 3º O PPG/IEC foi organizado observando as ações inerentes aos cursos de Pós-Graduação stricto sensu nacionais reconhecidos pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e demais órgãos de fomento, cujo poder de decisão caberá ao Conselho Superior de Pós-Graduação do IEC.

Art. 4º O Mestrado tem por objetivo o aprofundamento do conhecimento técnico e acadêmico, possibilitando a formação de docentes para o ensino superior e para a pós-graduação stricto sensu, bem como o desenvolvimento de habilidades para realizar pesquisas e desenvolver processos, produtos e metodologias em áreas específicas.

Art. 5º O Doutorado objetiva aprofundar a formação técnica, científica e cultural, consolidando a capacidade de pesquisa e o poder criativo em determinado campo do conhecimento, bem como o desenvolvimento de habilidades para conduzir pesquisas originais e independentes em áreas específicas.

Art. 6º O Mestrado Profissional é voltado para atender à área técnica científica, cujo objetivo é possibilitar o aprofundamento de conhecimentos em sua área de atuação, permitindo o desenvolvimento de competências, processos, estratégias e metodologias para executar ações e pesquisas em sua área específica.

Art. 7º No Mestrado e no Doutorado o papel a ser desempenhado pelo IEC será o de atuar pela manutenção da qualidade apresentada pela instituição promotora em seus respectivos programas, além de oferecer a infraestrutura para atender às atividades e disciplinas no transcorrer do curso.

Art. 8º O PPG será mantido com recursos financeiros provenientes de dotação orçamentária do IEC; de doações e subvenções de outros órgãos e entidades públicas ou privadas; e de agências de fomento de projetos de ensino e pesquisa.

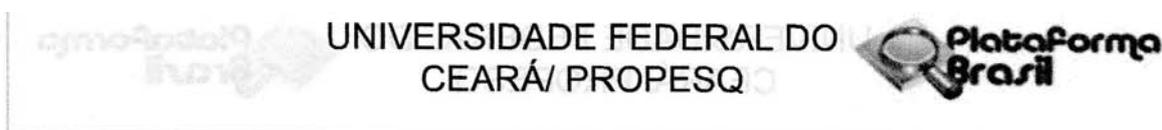
SEÇÃO II DA COORDENAÇÃO

Art. 9º Para exercer a função de coordenador o pesquisador deverá ser designado pela direção do IEC e terá mandato de três anos, podendo ser reconduzido ao cargo por igual período.

Art. 10 O cargo de coordenador deverá ser ocupado por pesquisador do quadro efetivo do IEC, com experiência em docência e/ou gerenciamento de programas de Pós-Graduação, com titulação de doutor ou equivalente, credenciado a um dos Programas de Pós-Graduação do Instituto.

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/04/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – Página 1 de 3



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil de expressão de microRNAs em portadores de Leucemia Mielóide Crônica e sua associação com mutações no gene ABL1 e resistência ao Mesilato de Imatinibe

Pesquisador: ALANO MARTINS PEDROSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 28790014.0.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 662.229

Data da Relatoria: 26/05/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de tese que visa investigar alterações genéticas que podem ser responsáveis pela resistência dos pacientes ao tratamento com o mesilato de imatinibe, isto é, pretende analisar porque alguns pacientes respondem bem ao tratamento com o mesilato de imatinibe, enquanto outros não são beneficiados pelo mesmo medicamento. Os resultados obtidos nessa pesquisa poderão colaborar no entendimento das causas de resistência ao medicamento e auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para pacientes com LMC.

Objetivo da Pesquisa:

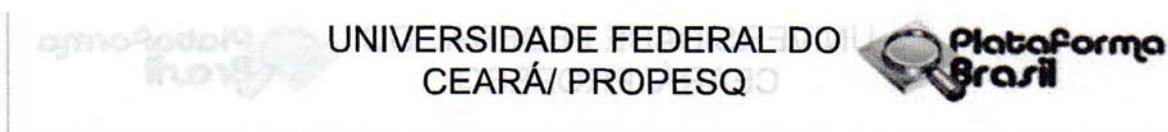
Avaliar o perfil de expressão de microRNAs e sua associação com eventuais mutações no gene ABL1 e com a resistência ao mesilato de imatinibe em pacientes portadores de leucemia mielóide crônica, antes do início do tratamento com o medicamento, aos 3 meses e aos 12 meses após início de uso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: apesar de deixar claro que a obtenção do material por punção medular para análise de testes será em virtude de exames periódico, não descreve os riscos e desconfortos do

| | |
|---|------------------------------|
| Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127 | CEP: 60.430-270 |
| Bairro: Rodolfo Teófilo | Município: FORTALEZA |
| UF: CE | E-mail: comepe@ufc.br |
| Telefone: (85)3366-8344 | Fax: (85)3223-2903 |

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – Página 2 de 3



Continuação do Parecer: 662.229

procedimento no TCLE.

Benefícios: Os resultados obtidos nessa pesquisa poderão colaborar no entendimento das causas de resistência ao medicamento e auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para pacientes com LMC.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo tem por objetivo avaliar o perfil de expressão de miRNAs e sua associação com eventuais mutações no gene ABL1 e com a resistência ao MI em pacientes portadores de LMC, antes do início do tratamento com o medicamento (T0), aos 3 meses (T1) e aos 12 meses após início de uso (T2). O grupo de estudo será composto por pacientes atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, que atenderem os critérios de inclusão. Serão realizados testes citogenéticos, moleculares, pesquisas de mutações (T315I, M351T, F317L e V299L) e perfil de miRNAs (miR-203; miR-145; let-7; miR-451; miR-150; miR-15; miR-181), relacionando com o desfecho clínico e resistência terapêutica, buscando, dessa forma, delinear possíveis preditores clínico-laboratoriais úteis na identificação de pacientes resistentes aos TKIs, de progressão tumoral e de prognóstico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados de forma adequada: Folha de Rosto, Declaração de Concordância do HUWC, curriculum vitae do pesquisador, ofício de encaminhamento ao CEP, orçamento e cronograma, declaração de concordância dos pesquisadores. Refez o TCLE.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – Página 3 de 3

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ

Continuação do Parecer: 662.229

FORTALEZA, 27 de Maio de 2014

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127**Bairro:** Rodolfo Teófilo**CEP:** 60.430-270**UF:** CE**Município:** FORTALEZA**Telefone:** (85)3366-8344**Fax:** (85)3223-2903**E-mail:** comepe@ufc.br

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) senhor (a),

Convidamos você a participar, como voluntário (a), da pesquisa intitulada: "Avaliação da equivalência terapêutica das cópias genéricas do mesilato de imatinibe no tratamento inicial da Leucemia Mielóide Crônica em primeira fase crônica em um centro de referência" que estamos desenvolvendo no serviço de hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Nesta pesquisa, serão incluídos pacientes adultos portadores de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) ao diagnóstico, ou seja, no início do tratamento com o medicamento mesilato de imatinibe e serão utilizados os dados dos exames que o(a) senhor(a) já fez, pela própria rotina de seu tratamento. Não será necessária coleta extra de material, portanto, não lhe trará qualquer inconveniente. O objetivo desta pesquisa é investigar a ação terapêutica de sua medicação, isto é, pretendemos analisar os tipos de resposta ao tratamento, além dos efeitos adversos relacionados ao uso da medicação.

Você pode desistir de participar da pesquisa a qualquer momento do estudo, sem penalidade, e seu tratamento médico no Hospital Universitário Walter Cantídio não será afetado. Para que o (a) senhor (a) participe deste estudo, necessitamos que autorize o uso das informações contidas em seu prontuário. Após ler as informações neste termo, no caso de concordar em participar da pesquisa, assine na linha, ao final deste documento.

Caso você tenha alguma dúvida em relação a esta pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Aicy Telles de Souza Quixadá (tel.: 85 99987-9561). O estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará e está dentro dos aspectos éticos e legais.

Eu, _____, fui devidamente informado e esclarecido sobre o projeto intitulado "Avaliação da equivalência terapêutica das cópias genéricas do mesilato de imatinibe no tratamento inicial da Leucemia Mielóide Crônica em primeira fase crônica em um centro de referência". Estou ciente que minha participação é voluntária e consciente, não havendo qualquer forma de pagamento ou compensação material, e que a divulgação dos resultados será proibida a terceiros, ficando restrita à discussão acadêmica de âmbito científico e, ainda assim, sem qualquer possibilidade de identificação dos pacientes.

Esse documento será impresso em duas vias, ficando uma com o entrevistado e a outra com os pesquisadores. Certo e ciente dos detalhes acima descritos, e, por concordar com todos os termos acima expostos, por vontade própria, livre e consciente, confirmo o propósito de participar do presente estudo.

Fortaleza, ____ de ____ de _____

Assinatura do paciente Responsável

Assinatura do Pesquisador

ANEXO D– ARTIGO PUBLICADO

Quixada et al. *Journal of Medical Case Reports* (2016) 10:207
DOI 10.1186/s13256-016-0978-4

Journal of
Medical Case Reports

CASE REPORT

Open Access



Pancytopenia during tyrosine kinase inhibitor treatment – coexistence of chronic myeloid leukemia and visceral leishmaniasis: a case report

Acy Quixada^{1*}, Pedro Aurio Maia Filho², Tarcísio Paulo Almeida Filho², Fernando Barroso Duarte³, Caroline Aquino Moreira-Nunes² and Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes²

Abstract

Background: Visceral leishmaniasis is a zoonosis characterized by chronic evolution of symptoms; it usually appears 2 to 4 months after the initial infection, with multiple cutaneous lesions and systemic involvement, which if left untreated results in death in 90 % of cases.

Case presentation: We present a case of 29-year-old white male farmer, with chronic myeloid leukemia treated with imatinib who developed significant pancytopenia, leading to discontinuation of treatment. His neutrophil count fell to $0.5 \times 10^9/L$, his platelets dropped to $85 \times 10^9/\mu L$, and his hemoglobin was 6.4 g/dL. A bone marrow study was performed, showing complete remission of chronic myeloid leukemia and numerous *Leishmania* amastigotes within the macrophages. He used pentavalent antimonials replaced by amphotericin B due to acute cardiac toxicity. After 3 months, imatinib was restarted, and he again showed adequate control of the disease. The last polymerase chain reaction assessment showed a deep molecular response.

Conclusion: The hypothesis of an adverse event or secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors, with subsequent progression to advanced disease, was initially raised, although a detailed evaluation has shown that it was an associated infectious disease.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Tyrosine kinase inhibitors, Visceral leishmaniasis

Background

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder that results from the malignant transformation of a hematopoietic stem cell. It is characterized by the Philadelphia chromosome (Ph+), which is formed by translocation and fusion of the long arms of chromosomes 9 and 22 in a multipotent hematopoietic progenitor cell. At the molecular level, the fusion generates a BCR-ABL protein with constitutive tyrosine kinase activity [1–7]. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as imatinib are able to suppress the BCR-ABL+ clone and induce molecular remission [8].

Leishmaniasis is a zoonosis caused by an intracellular parasite belonging to the genus *Leishmania*. *Leishmania* parasites have a dimorphic life cycle, alternating between an extracellular promastigote and an intracellular amastigote form [9]. This disease is endemic in 98 countries, and an estimated 350 million people live in endemic areas. Despite T-cell-dependent immune responses, which produce asymptomatic and self-healing infection, or appropriate treatment, intracellular infection is probably lifelong because the targeted cells (tissue macrophages) allow residual parasites to persist [10].

Case presentation

A 29-year-old white male farmer sought medical attention because of left upper-quadrant abdominal discomfort and unintentional weight loss of 8 kg. His initial

* Correspondence: acy@uol.com.br

¹Department of Haematology, Walter Cantídio University Hospital, 1210 Captain Francisco Pedro St, 60430-350, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.