

ANEXO A

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
DISCIPLINA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA**

**RESULTADOS DE TERAPIA DE RESGATE CONTENDO
BORTEZOMIBE PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA RECAÍDA OU REFRATÁRIA DO ADULTO**

SÃO PAULO, 2023

PESQUISADORES ENVOLVIDOS

Dr. Wellington Fernandes – ICESP/FMUSP

Prof. Dr. Eduardo Rego – ICESP/FMUSP

Dr. Ana Beatriz Firmato Glória – HC/UFMG

Dr. Bruno Kosa Lino Duarte – HC/UNICAMP

Dra. Camila Piaia – CEPON-SC

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	4
1.1	Revisão da Literatura.....	4
1.2	Problema e racional do estudo	5
2.	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo principal	6
2.2	Objetivos secundários	6
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
3.1	Desenho do estudo	6
3.2	Critérios de inclusão e exclusão	6
3.3	Definições do estudo	7
3.4	Protocolo de tratamento.....	8
3.5	Cadastro de pacientes e preenchimento de ficha de coleta clínica.....	9
3.6	Considerações estatísticas	10
3.6.1	Tamanho amostral.....	10
3.6.2	Análise estatística.....	10
3.7	Aspectos éticos	10
3.8	Farmacovigilância.....	11
4.	CRONOGRAMA.....	11
5.	ORÇAMENTO DO ESTUDO	11
6.	REFERÊNCIAS	12
7.	ANEXOS	16

1. INTRODUÇÃO

1.1 Revisão da Literatura

A leucemia linfoblástica aguda é uma neoplasia maligna invariavelmente agressiva, causada pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfóide B ou T no sangue, medula óssea (MO) ou tecidos (1). É uma rara entidade, representando menos de 1% de todas as neoplasias (2). Estima-se que cerca de 60% dos casos de LLA tenham diagnóstico antes dos 20 anos, de acordo com estatísticas internacionais (3). Estimativas do INCA afirmam que cerca de 10.070 casos novos de leucemia aguda serão diagnosticados no Brasil no ano de 2016, sendo cerca de 2.014 casos de LLA se seguirmos as estatísticas mundiais (4).

A LLA que ocorre na infância possui prognóstico favorável e excelentes resultados com protocolos quimioterápicos de indução de remissão, com sobrevida livre de doença (SLD) de cerca de 80% em 5 anos (5,6). A LLA do adulto, pelo contrário, possui uma SLD marcadamente reduzida, pela presença de marcadores de prognóstico adverso nesta população, como um agressivo comportamento biológico, maior incidência de alterações citogenéticas reconhecidamente negativas e tolerabilidade inferior aos esquemas quimioterápicos intensificados (7). Estima-se uma SLD de 30-45% em 5 anos para a população adulta, sendo esta ainda inferior nos pacientes acima dos 40 anos (1,7-9). Esta pior sobrevida está associada à uma maior taxa de recaída e refratariedade nos pacientes adultos à terapia padrão (10).

Historicamente, os pacientes adultos com LLA que são refratários à terapia de indução ou apresentam recaída da doença ao longo do seguimento eram resgatados com esquema de quimioterapia convencional em altas doses, envolvendo citarabina em altas doses, como o regime FLAG-IDA (11,12). Com estes esquemas, uma taxa de resposta completa em torno de 30-40% é alcançada, sendo a terapia subsequente com transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTH) de consolidação a única potencialmente curativa. Importante estudo publicado por Gökbüget et al. em 2016 sumariza os desfechos a longo prazo alcançados por esta coorte de pacientes – dentre 1706 pacientes com LLA-B Philadelphia-negativo recaída ou refratária (R/R) resgatados com quimioterapia convencional, aproximadamente 10% vão alcançar sobrevida a longo

prazo (12). Dados preliminares em estudos locais também corroboram a baixa taxa de cura neste cenário (13–15).

Nos últimos anos, terapias alternativas com mecanismos de ação inovadores, como blinatumomab e inotuzumab ozogamicin foram aprovadas para LLA-B com expressão de CD19 e CD22, respectivamente. Estas terapias monoclonais são mais eficazes em alcançar resposta completa e resultam em ganho de sobrevida global quando comparadas à quimioterapia convencional (16,17). Ainda assim, a consolidação com TCTH parece ser imprescindível para o alcance de cura (18,19). As terapias celulares do tipo *CAR-T cell* também são altamente promissoras no cenário da LLA-B, tendo o tisagenlecleucel o primeiro produto aprovado no Brasil no presente ano (2022)

(20). Estas terapias, embora altamente promissoras, beneficiam parte dos pacientes com LLA R/R, visto que somente os pacientes que expressem os antígenos-alvo (CD19, CD22) podem recebê-las. Além disso, estas terapias não estão disponíveis no sistema único de saúde, responsável pelo tratamento da maior parte dos casos de LLA no país.

Por outro lado, outros grupos têm procurado integrar a droga bortezomibe a drogas já utilizadas em resgate de LLA, baseados no dado pré-clínico de sinergismo importante desta droga com dexametasona, asparaginase e vincristina, por exemplo (21). Diversas séries de casos englobando crianças e adultos com LLA R/R já foram publicadas, reportando uma taxa de remissão completa com estes esquemas de 73 a 80% (21–26). Interessantemente, estes esquemas são bem tolerados e possuem toxicidade semelhante àquela encontrada nos esquemas mencionados previamente (FLAG-IDA, por exemplo), com possível ganho em taxa de resposta, e, portanto, maior chance de cura da doença. Infelizmente, mais uma vez, o bortezomibe não é aprovado dentro do sistema único de saúde brasileiro (SUS) para o tratamento da LLA R/R.

1.2 Problema e racional do estudo

A utilização de esquemas de resgate para os casos de LLA R/R que proporcionem maior taxa de resposta é primordial, propiciando que mais pacientes realizem a única terapia considerada curativa neste contexto, o TCTH. No âmbito do SUS, os esquemas baseados em citarabina em altas doses ou asparaginase são comumente prescritos, embora não haja protocolo clínico universalmente aceito no país.

Neste projeto, pretendemos avaliar os resultados obtidos em pacientes adultos com LLA R/R com a terapia de resgate envolvendo bortezomibe, que, em diversas publicações (22–26), fornece resultados promissores em termos de resposta completa.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal:

- Avaliar a taxa de resposta completa/resposta completa não confirmada (RC/RCu) em pacientes diagnosticados com LLA R/R, objetivando comparar com o dado histórico local de pacientes com LLA R/R e com a literatura vigente.

2.2 Objetivos secundários:

- Definir a segurança e a factibilidade do esquema baseado em bortezomibe no nosso meio;
- Avaliar a proporção de pacientes encaminhados para realização de TCTH alogênico;
- Calcular a sobrevida livre de evento (SLE) e global (SG) de todos os pacientes recrutados no estudo;
- Calcular a taxa de negatividade da doença residual mínima (DRM) após 1 e 2 ciclos do tratamento proposto;
- Avaliar a taxa de neutropenia febril, hepatotoxicidade, neurotoxicidade e mortalidade relacionada ao tratamento na coorte de pacientes com LLA R/R.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este é um estudo de coorte prospectivo com intervenção, visando avaliar a população de pacientes adultos com LLA R/R tratados com o protocolo proposto nesta instituição e nas demais instituições participantes. O recrutamento estimado é de 50 pacientes. Os pesquisadores responsáveis são Dr Wellington Fernandes e Prof Dr Eduardo Rego, com a colaboração dos pesquisadores dos demais centros. Este estudo terá braço único de tratamento, incorporando a utilização de protocolo já estudado para resgate de LLA R/R em publicações prévias.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão:

- Pacientes entre 16 e 60 anos de idade com LLA R/R, após 1 ou 2 linhas de terapia, independente do seu fenótipo (B ou T) ou alteração genética de base. Pacientes com recaída após TCTH são elegíveis desde que não estejam sendo tratados para doença do enxerto-contra-o-hospedeiro (DECH).

Exclusão:

- Leucemia de Burkitt
- Doença mieloproliferativa prévia
- Alergia a alguma das drogas do protocolo
- ECOG>2
- Bilirrubina total \geq 2x o limite superior da normalidade (LSN)
- Transaminases \geq 5x LSN
- Creatinina $>$ 2,5 mg/dl
- Infecção ativa descontrolada
- História de pancreatite induzida pela asparaginase
- Exposição prévia à bortezomibe
- Insuficiência cardíaca NYHA Classes III ou IV
- Pacientes com dose cumulativa de antraciclina superior a 400 mg/m² de doxorubicina
- Doença psiquiátrica grave que impeça adesão adequada ao tratamento
- Recusa em participar do estudo

3.3 Definições do estudo

- LLA Refratária: persistência de doença (\geq 1% de blastos linfoides por imunofenotipagem de medula óssea e/ou sangue periférico) após bloco de indução de remissão de protocolo de tratamento intensivo para LLA.
- LLA Recaída: reaparecimento de blastos linfoides confirmados por imunofenotipagem no sangue periférico ou medula óssea (\geq 1%) após tratamento prévio de LLA com alcance de remissão completa.
- Resposta completa (RC): desaparecimento dos blastos linfoides no sangue periférico, com menos de 5% de blastos linfoides no aspirado de medula óssea quantificados por imunofenotipagem.

- Sobrevida livre de evento: tempo compreendido entre o recrutamento no estudo e a ocorrência de evento (não-resposta, recaída ou morte) ou último follow-up (censura).
- Sobrevida global: tempo compreendido entre o recrutamento no estudo e a ocorrência de morte ou último follow-up (censura).
- Incidência cumulativa de falha: pacientes que, no momento da reavaliação de medula (por volta do D28), são refratários ou recaem ao longo do seguimento. Será calculado tendo como a mortalidade não-progressão como evento competitivo.
- Mortalidade não-progressão ou relacionada à terapia: incidência de morte em pacientes sem documentação de refratariedade/recaída ao longo do seguimento.
- Taxa de DRM negativa: ausência de blastos linfóides patológicos em amostra de medula óssea por imunofenotipagem com sensibilidade mínima de 10^{-4} .
- Neutropenia febril: ocorrência de febre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) em paciente neutropênico (Neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$).

3.4 Protocolo de tratamento

Após checagem de critérios de inclusão/exclusão e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, vide anexos), os pacientes iniciarão o tratamento com o protocolo recomendado no estudo. Os pacientes com 16 e 17 anos de idade assinarão um termo de assentimento informado (TAI, vide anexos), seguido pela assinatura do TCLE pelos seus responsáveis. O ciclo compreende:

- Bortezomibe $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V. D1, D4, D8, D11
- Vincristina $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V. (dose máxima: 2 mg) – D1, D8, D15, D22
- Doxorrubicina $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V. – D1
- Peg-asparaginase* $2000 \text{ UI}/\text{m}^2$ I.V. – D4 e D18
- Dexametasona $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V. (dividido 2x ao dia) – D1-D5 e D15-D19
- Quimioterapia intratecal: metotrexato 12 mg + dexametasona 2 mg D1, D21

É importante lembrar que, as drogas utilizadas neste protocolo são usualmente empregadas para o tratamento da LLA R/R na rotina clínica do sistema único de saúde, sendo já empregadas na rotina clínica para esta indicação, com exceção do bortezomibe. Esta última droga será fornecida através de doação pela Libbs Farmacêutica, que também se responsabilizará pelo estoque e distribuição da droga para os centros participantes. A administração do protocolo se faz com o paciente

internado, assim como na rotina clínica para todos os protocolos de resgate para esta doença.

A dose da peg-asparaginase deve ser corrigida em pacientes com fator de risco para hepatotoxicidade, conforme recomendado pelas diretrizes de tratamento (27): pacientes obesos (Índice de massa corpórea [IMC] ≥ 30 kg/m²) ou aqueles com esteatose hepática documentada devem receber 1000 UI/m² na primeira dose. Caso não ocorra toxicidade hepática, a dose pode ser aumentada para 1500 UI/m². Se o paciente não desenvolva toxicidade após este escalonamento, a dose pode ser aumentada para 2000 UI/m² no segundo ciclo.

Por volta do dia 28 do início desta quimioterapia, a doença será reavaliada com **aspirado de medula óssea** com imunofenotipagem, conforme realizado rotineiramente, visando aferir se houve alcance de resposta completa. Em pacientes respondedores, um segundo ciclo poderá ser realizado nas mesmas doses. Estes pacientes devem, idealmente, consolidar esta resposta com TCTH alogênico conforme recomendado pelas diretrizes de tratamento da doença. Os pacientes não respondedores (refratários) são retirados do estudo, podendo receber outra terapia disponível a critério do médico assistente. Ainda assim, seguimento dos dados clínicos e da execução de TCTH no seguimento deverá ser captado na base de dados.

3.5 Cadastro de pacientes e preenchimento de ficha de coleta clínica

O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) será a instituição coordenadora do estudo. Todas as instituições devem registrar os pacientes elegíveis ao estudo na página do estudo no REDCap (<http://redcap.fm.usp.br/>). Caso haja dúvidas ou seja necessária assistência, deve-se telefonar para o coordenador do estudo (Wellington Fernandes – (11) 38934414 / (11) 986880415). O coordenador de cada centro receberá um login/senha para acesso ao sistema para preenchimento dos dados. A checagem dos critérios de elegibilidade será feita por cada médico pesquisador associado responsável junto ao pesquisador responsável. Não haverá transporte de amostras ou utilização das instalações do ICESP por parte das outras instituições.

As fichas de coleta clínica (CRFs) ficarão alojadas na plataforma RedCap e captarão os dados clínico-laboratoriais de todos os doentes recrutados no estudo, com dados de seguimento e follow-up. Os dados a serem coletados se encontram já armazenados na CRF disponível no RedCap de forma anônima

https://redcap.hc.fm.usp.br/redcap_v11.2.5/Design/data_dictionary_codebook.php?pid=8105).

3.6 Considerações estatísticas

3.6.1 Tamanho amostral

O estudo está sendo desenhado para testar se este regime é capaz de aumentar a taxa de RC de 40 para 70% (H1), com um poder (1 - b) de 90% e erro tipo-alfa bicaudal = 5% [34]. Planejamos recrutar, então, 50 pacientes, visto a análise com intenção de tratar e contabilizando possíveis perdas ao longo do tratamento [2, 22].

3.6.2 Análise estatística

Todas as análises de dados serão feitas usando o programa R v3.06. Características basais dos doentes serão descritas usando medidas de tendência central e dispersão, de acordo com sua normalidade e padrão populacional, para variáveis quantitativas e proporções para variáveis qualitativas. Associações entre variáveis contínuas e categóricas serão realizadas utilizando o teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado de Pearson, respectivamente. RC e taxa de negatividade para DRM serão calculadas com seu respectivo intervalo de confiança e comparada entre os grupos. Incidência cumulativa de recaída e mortalidade não recaída serão calculadas através da análise de desfechos competitivos e comparadas utilizando teste de Grey. SLD e SG serão estimadas por Kaplan-Meier. Análise univariada e multivariável serão conduzidas por log-rank, regressão logística e de Cox, para desfechos de sobrevida. Os dados obtidos neste estudo poderão ser comparados com dados históricos coletados nas bases de dados dos respectivos serviços através de pareamento por escore de propensão, visando equalizar os resultados.

3.7 Aspectos éticos

Todos os pesquisadores envolvidos no estudo acima se comprometem, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos no protocolo e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados. TCLE e TIA encontram-se nos anexos deste projeto. Os procedimentos deste estudo só

iniciarão após a devida aprovação do mesmo no Comitê de Ética em Pesquisa dos centros envolvidos. O estudo será registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) após aprovação ética, conforme recomendação da CONEP.

3.8 Farmacovigilância

Qualquer quimioterapia de resgate para LLA R/R envolve mielotoxicidade universal, com alto risco de infecções oportunistas, sangramentos e/ou trombose. O protocolo escolhido neste estudo não é diferente, devendo seguir o fluxo institucional de farmacovigilância. No que concerne aos eventos adversos de interesse do estudo, serão captados e graduados os eventos: infecção, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e neuropatia periférica. Serão considerados eventos adversos graves aqueles que resultem em morte, risco de morte, prolongamento de hospitalização e/ou incapacidade significativa ou persistente. Estes eventos serão reportados ao CEP, sistema VigiMed e à instituição de apoio financeiro (Libbs).

4. CRONOGRAMA

Curva de recrutamento estimada: 1-2 pacientes/mês (total)

Aprovação ética nos centros	01/05/2023	01/11/2023
Recrutamento dos pacientes	01/10/2023	01/10/2027
Análise estatística	001/10/2027	01/02/2028

5. ORÇAMENTO DO ESTUDO

O orçamento do estudo se encontra anexado a este estudo. O estudo contará com o apoio da Libbs para o fornecimento e distribuição da medicação bortezomibe (não contemplada no SUS para a doença), além do auxílio financeiro para pagamento de taxas de submissão e seguro para o estudo. Além disso, o estudo está contando com o apoio do núcleo de pesquisa da disciplina de Hematologia e Hemoterapia / HCFMUSP.

Projeto Bortezomibe LLA v2.0 (18 de Setembro de 2023)

Dr. Wellington Fernandes

6. REFERÊNCIAS

1. Paul S, Bcop P, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(11):1645–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>
2. Diogenes E, Junior P, Pracchia LF, Mauriño BB De, Martinez GA, Dorlhiac-Ilacer PE, et al. Prognostic Factors in Adolescent and Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia With Two Protocols of Chemotherapy : A Cross-Sectional Study. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2015;15(1):e7–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2014.07.006>
3. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* [Internet]. 2008 Sep 12;113(7):1408–11. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2008-06-164863>
4. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. 2016 [cited 2017 Sep 7]. p. 122 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
5. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* [Internet]. 2010;24(2):265–84. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/leu.2009.257>
6. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct 15;373(16):1541–52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1400972>
7. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017 Jun 30;7(6):e577–e577. Available from: <http://www.nature.com/articles/bcj201753>
8. Ustvani O Al, Gupta N, Bakhribah H, Griffiths E, Wang E, Wetzler M. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016 Mar;99:189–99. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842815300950>
9. Gökbüget N, Arnold R, Böhme A, Fietkau R, Freund M, Ganser A, et al. Treatment of Adult ALL According to Protocols of the German Multicenter Study Group for

- Adult ALL (GMALL). In: *Acute Leukemias* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008 [cited 2017 Jan 1]. p. 167–76. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-72304-2_13
10. Pui C-H, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 12;354(2):166–78. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra052603>
 11. Farooq MU, Mushtaq F, Farooq A, Khan DH, Mir MA. FLAG vs FLAG-IDA: outcomes in relapsed/refractory acute leukemias. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2019 Jun;83(6):1191–3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03792-8>
 12. Gokbuget N, Dombret H, Ribera J-M, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2016 Dec 1;101(12):1524–33. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2016.144311>
 13. Fernandes da Silva Junior W, Medina AB, Yamakawa PE, Buccheri V, Velloso EDRP, Rocha V. Treating Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in Brazil—Increased Early Mortality Using a German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia-based regimen. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2018 Jun;18(6):e255–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265018301538>
 14. Silva WF, Silverio A, Duarte BKL, Aguiar TF, Bendlin RM, Massaut IHB, et al. Philadelphia-positive B-lymphoblastic leukemia in a middle-income country – A real-world multicenter cohort. *Leuk Res* [Internet]. 2021 Nov;110:106666. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212621001673>
 15. Silva WF, Amano MT, Perruso LL, Cordeiro MG, Kishimoto RK, de Medeiros Leal A, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia in a resource-constrained setting: outcomes after expansion of genetic evaluation. *Hematology* [Internet]. 2022 Dec 31;27(1):396–403. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2022.2052602>
 16. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(9):836–47. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609783>
 17. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic

- Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(8):740–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509277>
18. Jabbour EJ, Gökbuget N, Kantarjian HM, Thomas X, Larson RA, Yoon S, et al. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. *Cancer* [Internet]. 2019 Dec 21;125(23):4181–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32335>
 19. Marks DI, Kebriaei P, Stelljes M, Gökbuget N, Kantarjian H, Advani AS, et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation after Inotuzumab Ozogamicin Treatment for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019 Sep;25(9):1720–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879119302678>
 20. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Feb;378(5):439–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866>
 21. Study LT, Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, Giessen J Van Der, Eckroth E, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia : Therapeutic Advances in Childhood Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia : Therapeutic Advance. 2012;120(2):285–90.
 22. Zhao J, Wang C. Treatment of refractory / relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with bortezomib- based chemotherapy. 2015;211–4.
 23. Nachmias B, Shaulov A, Gatt ME, Shapira M, Gural A. A Bortezomib-Based Protocol Induces a High Rate of Complete Remission with Minor Toxicity in Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Acta Haematol* [Internet]. 2018;140(4):209–14. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/493252>
 24. Fang B, Wang C, Zhao J, Song Y, Liu Y. Treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with bortezomib- based chemotherapy. *Int J Gen Med* [Internet]. 2015 Jun;211. Available from: <http://www.dovepress.com/treatment-of-refractoryrelapsed-adult-acute-lymphoblastic-leukemia-wit-peer-reviewed-article-IJGM>
 25. August KJ, Guest EM, Lewing K, Hays JA, Gamis AS. Treatment of children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia with mitoxantrone, vincristine, pegaspargase, dexamethasone, and bortezomib. *Pediatr Blood*

- Cancer [Internet]. 2020 Mar 14;67(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28062>
26. Bertaina A, Vinti L, Strocchio L, Gaspari S, Caruso R, Algeri M, et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Feb;176(4):629–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14505>
27. Burke PW, Hoelzer D, Park JH, Schmiegelow K, Douer D. Managing toxicities with asparaginase-based therapies in adult ALL: summary of an ESMO Open–Cancer Horizons roundtable discussion. *ESMO Open* [Internet]. 2020;5(5):e000858. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920327022>

7. ANEXOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Resultados de terapia de resgate contendo Bortezomibe para leucemia linfoblástica aguda recaída ou refratária do adulto

Pesquisador principal – Dr Wellington Fernandes da Silva Junior

Departamento/Instituto – Clínica Médica/Hematologia/Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

1. Introdução

Convidamos você a participar de uma pesquisa científica. Pesquisa é um conjunto de procedimentos que procura criar ou aumentar o conhecimento sobre um assunto. Estas descobertas embora frequentemente não tragam benefícios diretos ao participante da pesquisa, podem no futuro ser úteis para muitas pessoas.

Para decidir se aceita ou não participar desta pesquisa, o(a) senhor(a) precisa entender o suficiente sobre os riscos e benefícios, para que possa fazer um julgamento consciente. Inicialmente explicaremos as razões da pesquisa. A seguir, forneceremos um termo de consentimento informado (TCLE), documento que contém informações sobre a pesquisa, para que leia e discuta com familiares e ou outras pessoas de sua confiança. Uma vez compreendido o objetivo da pesquisa e havendo seu interesse em participar, será solicitada a sua rubrica em todas as páginas do TCLE e sua assinatura na última página. Uma via assinada deste termo deverá ser retida por você ou por seu representante legal e uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável.

2. Sobre a pesquisa

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa pois a doença que você havia sido diagnosticado, chamada leucemia linfoblástica aguda (LLA), uma doença rara do sangue e da medula óssea, não respondeu à terapia inicial ou retornou mesmo depois de tratada, o que chamamos de recaída ou refratariedade. Nesta situação, a doença precisa ser tratada com um protocolo de “resgate”, visando reduzir a quantidade de células de leucemia para zero ou próximo disso e depois realizar um transplante de medula. Esta é considerada a única terapia com chance de cura para esta situação.

Apesar de ter havido uma importante melhora nos resultados com o tratamento, ainda existe bastante a ser melhorado e, para isso, é necessário que se façam pesquisas médicas. Este hospital, por meio de sua equipe de hematologistas, está participando de um estudo que propõe melhorar o tratamento dos pacientes com LLA recaída ou refratária.

O objetivo deste estudo é avaliar a taxa de resposta da sua doença ao protocolo de resgate com drogas já utilizadas na rotina médica há várias décadas, como dexametasona, asparaginase, doxorrubicina, combinadas com o bortezomibe. O paciente receberá um ciclo deste protocolo, e, caso responda a este tratamento, poderá receber um segundo ciclo a critério do seu médico enquanto aguarda o transplante de medula.

O bortezomibe é uma droga muito utilizada para tratamento de outros cânceres do sangue, com razoável experiência em leucemia aguda, porém ainda com poucos dados publicados. Esta combinação é segura e já estudada em outros hospitais no mundo.

Este estudo terá o apoio financeiro com doação da Farmacêutica Libbs e esperamos incluir 50 participantes neste estudo. Este é um estudo que envolve mais de um centro de tratamento e todos os pacientes receberão o mesmo tratamento, sem placebo.

De maneira alguma, você é obrigado a participar do estudo. Caso decida pela não participação, você será tratado com o protocolo institucional pela equipe médica deste hospital, sem bortezomibe, visto a ausência de disponibilidade desta droga no sistema único de saúde.

Todo paciente com leucemia aguda, independente de estar participando de um estudo clínico, precisa fazer a punção de medula óssea para diagnóstico e depois

acompanhamento de sua doença. Os tratamentos de resgate, independente de serem este ou outro da rotina médica, são classicamente agressivos e reduzem muito os valores do hemograma, com risco de anemia (com alta chance de necessidade de transfusão sanguínea), queda dos glóbulos brancos (e risco de infecção) e queda das plaquetas (maior risco de sangramento). Estas complicações são inerentes à doença em questão e ao uso de qualquer tratamento para resgate, independente do estudo em questão.

A quimioterapia de resgate pode, além das alterações do sangue, induzir alterações na função do fígado (alterações nos exames de transaminases e bilirrubina), na função dos rins e reações alérgicas no momento da infusão. A equipe médica está preparada para lidar com estes possíveis eventos adversos.

3. Possíveis riscos e desconfortos do protocolo

Todos os medicamentos podem causar eventos adversos em algumas pessoas. É muito importante que você relate quaisquer eventos adversos para o médico do estudo o quanto antes possível.

O bortezomibe, a droga de interesse deste protocolo de pesquisa, pode estar associada à constipação intestinal (“prisão de ventre”), náuseas, vômitos, neuropatia periférica e risco de reativação do vírus da catapora (“herpes zoster”), para o qual você receberá remédio preventivo. Este remédio preventivo já é usado em todo tratamento de LLA, pois as outras drogas também trazem este último risco.

Ao participar deste estudo, você concorda que a avaliação da resposta ao protocolo em questão será feita através da aspiração da medula óssea, conforme rotina. Para avaliar a resposta da doença ao tratamento normalmente o médico colhe vários exames de sangue e da medula óssea. Mesmo que você não participe deste estudo esses exames serão colhidos, pois são necessários para avaliar como a doença está reagindo ao tratamento. Ou seja, não serão necessárias novas punções de medula além do que já seria feito.

O exame de punção de medula consiste em anestesiá-lo localmente com Lidocaína (xilocaína 2%) aplicada com seringa e agulha descartável atingindo pele e periósteo. Excepcionalmente pode ocorrer reação alérgica ao medicamento com náuseas,

sonolência, depressão respiratória, convulsão, choque anafilático e arritmia cardíaca. Em seguida, realiza-se uma punção para aspiração do material medular com agulha apropriada.

Os principais desconfortos e riscos possíveis para este procedimento são: dor local suportável e de curta duração, sangramento no local e excepcionalmente hematoma, que pode ser evitado comprimindo o local da punção por alguns minutos. Não são descritas sequelas ou complicações tardias para o referido procedimento.

4. Benefícios esperados para o participante

Ao participar deste estudo, você terá acesso a um protocolo potencialmente mais eficaz para induzir remissão da sua doença neste momento. Acreditamos que a associação com bortezomibe aumenta o efeito da quimioterapia, possivelmente aumentando a morte das células da leucemia. Ao concordar com a participação, você concorda com o uso anônimo dos seus dados clínicos para obter uma compilação dos resultados. Todos os dados obtidos nesta pesquisa serão mantidos em segredo e seu uso será apenas para fins médico-científicos.

Durante o tratamento, você estará internado (assim como para qualquer outro tratamento de resgate com quimioterapia), com acompanhamento médico.

Este estudo não te dá assistência adicional ou qualquer forma de benefício financeiro.

Você não é obrigado a participar e, se preferir não participar, poderá continuar o seguimento neste hospital normalmente, recebendo o protocolo disponível pelo SUS. Pode, ainda, escolher outro local para tratar-se ou mesmo recusar-se a qualquer tratamento. Se concordar em participar deste estudo, em qualquer momento pode voltar atrás e desistir da participação, sem nenhum problema para o seu tratamento no hospital.

Todos os dados obtidos nesta pesquisa serão mantidos em segredo e seu uso será apenas para fins médico-científicos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Wellington Fernandes que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251, 1º andar, Ambulatório de Hematologia - Telefone(s) (11) 3893-4144, e-mail – wellington.fernandes@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Você concorda em participar do estudo?

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “**Resultados de terapia de resgate contendo Bortezomibe para leucemia linfoblástica aguda recaída ou refratária do adulto**”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Wellington Fernandes) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de assentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do participante /representante legal

Nome do participante/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO (16-17 ANOS DE IDADE)

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Resultados de terapia de resgate contendo Bortezomibe para leucemia linfoblástica aguda recaída ou refratária do adulto

Pesquisador principal – Dr Wellington Fernandes da Silva Junior

Departamento/Instituto – Clínica Médica/Hematologia/Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

1. Introdução

Convidamos você a participar de uma pesquisa científica. Pesquisa é um conjunto de procedimentos que procura criar ou aumentar o conhecimento sobre um assunto. Estas descobertas embora frequentemente não tragam benefícios diretos ao participante da pesquisa, podem no futuro ser úteis para muitas pessoas.

Para decidir se aceita ou não participar desta pesquisa, o(a) senhor(a) precisa entender o suficiente sobre os riscos e benefícios, para que possa fazer um julgamento consciente. Inicialmente explicaremos as razões da pesquisa. A seguir, forneceremos um termo de assentimento informado (TAI), documento que contém informações sobre a pesquisa, para que leia e discuta com familiares e ou outras pessoas de sua confiança. Assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de crianças/adolescentes para participar de uma pesquisa. Uma vez compreendido o objetivo da pesquisa e havendo seu interesse em participar, será solicitada a sua rubrica em todas as páginas do TAI e sua assinatura na última página. Uma via assinada deste termo deverá ser retida por você ou por seu representante legal e uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável.

2. Sobre a pesquisa

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa pois a doença que você havia sido diagnosticado, chamada leucemia linfoblástica aguda (LLA), uma doença rara do sangue e da medula óssea, não respondeu à terapia inicial ou retornou mesmo depois de tratada, o que chamamos de recaída ou refratariedade. Nesta situação, a doença precisa ser tratada com um protocolo de “resgate”, visando reduzir a quantidade de células de leucemia para zero ou próximo disso e depois realizar um transplante de medula. Esta é considerada a única terapia com chance de cura para esta situação.

Apesar de ter havido uma importante melhora nos resultados com o tratamento, ainda existe bastante a ser melhorado e, para isso, é necessário que se façam pesquisas médicas. Este hospital, por meio de sua equipe de hematologistas, está participando de um estudo que propõe melhorar o tratamento dos pacientes com LLA recaída ou refratária.

O objetivo deste estudo é avaliar a taxa de resposta da sua doença ao protocolo de resgate com drogas já utilizadas na rotina médica há várias décadas, como dexametasona, asparaginase, doxorubicina, combinadas com o bortezomibe. O paciente receberá um ciclo deste protocolo, e, caso responda a este tratamento, poderá receber um segundo ciclo a critério do seu médico enquanto aguarda o transplante de medula.

O bortezomibe é uma droga muito utilizada para tratamento de outros cânceres do sangue, com razoável experiência em leucemia aguda, porém ainda com poucos dados publicados. Esta combinação é segura e já estudada em outros hospitais no mundo.

Este estudo terá o apoio financeiro com doação da Farmacêutica Libbs e esperamos incluir 50 participantes neste estudo. Este é um estudo que envolve mais de um centro de tratamento e todos os pacientes receberão o mesmo tratamento, sem placebo.

De maneira alguma, você é obrigado a participar do estudo. Caso decida pela não participação, você será tratado com o protocolo institucional pela equipe médica deste hospital, sem bortezomibe, visto a ausência de disponibilidade desta droga no sistema único de saúde.

Todo paciente com leucemia aguda, independente de estar participando de um estudo clínico, precisa fazer a punção de medula óssea para diagnóstico e depois

acompanhamento de sua doença. Os tratamentos de resgate, independente de serem este ou outro da rotina médica, são classicamente agressivos e reduzem muito os valores do hemograma, com risco de anemia (com alta chance de necessidade de transfusão sanguínea), queda dos glóbulos brancos (e risco de infecção) e queda das plaquetas (maior risco de sangramento). Estas complicações são inerentes à doença em questão e ao uso de qualquer tratamento para resgate, independente do estudo em questão.

A quimioterapia de resgate pode, além das alterações do sangue, induzir alterações na função do fígado (alterações nos exames de transaminases e bilirrubina), na função dos rins e reações alérgicas no momento da infusão. A equipe médica está preparada para lidar com estes possíveis eventos adversos.

3. Possíveis riscos e desconfortos do protocolo

Todos os medicamentos podem causar eventos adversos em algumas pessoas. É muito importante que você relate quaisquer eventos adversos para o médico do estudo o quanto antes possível.

O bortezomibe, a droga de interesse deste protocolo de pesquisa, pode estar associada à constipação intestinal (“prisão de ventre”), náuseas, vômitos, neuropatia periférica e risco de reativação do vírus da catapora (“herpes zoster”), para o qual você receberá remédio preventivo. Este remédio preventivo já é usado em todo tratamento de LLA, pois as outras drogas também trazem este último risco.

Ao participar deste estudo, você concorda que a avaliação da resposta ao protocolo em questão será feita através da aspiração da medula óssea, conforme rotina. Para avaliar a resposta da doença ao tratamento normalmente o médico colhe vários exames de sangue e da medula óssea. Mesmo que você não participe deste estudo esses exames serão colhidos, pois são necessários para avaliar como a doença está reagindo ao tratamento. Ou seja, não serão necessárias novas punções de medula além do que já seria feito.

O exame de punção de medula consiste em anestésiar o local com Lidocaína (xilocaína 2%) aplicada com seringa e agulha descartável atingindo pele e perióstio. Excepcionalmente pode ocorrer reação alérgica ao medicamento com náuseas, sonolência, depressão respiratória, convulsão, choque anafilático e arritmia cardíaca. Em seguida, realiza-se uma punção para aspiração do material medular com agulha apropriada.

Os principais desconfortos e riscos possíveis para este procedimento são: dor local suportável e de curta duração, sangramento no local e excepcionalmente hematoma, que pode ser evitado comprimindo o local da punção por alguns minutos. Não são descritas sequelas ou complicações tardias para o referido procedimento.

4. Benefícios esperados para o participante

Ao participar deste estudo, você terá acesso a um protocolo potencialmente mais eficaz para induzir remissão da sua doença neste momento. Acreditamos que a associação com bortezomibe aumenta o efeito da quimioterapia, possivelmente aumentando a morte das células da leucemia. Ao concordar com a participação, você concorda com o uso anônimo dos seus dados clínicos para obter uma compilação dos resultados. Todos os dados obtidos nesta pesquisa serão mantidos em segredo e seu uso será apenas para fins médico-científicos.

Durante o tratamento, você estará internado (assim como para qualquer outro tratamento de resgate com quimioterapia), com acompanhamento médico.

Este estudo não te dá assistência adicional ou qualquer forma de benefício financeiro.

Você não é obrigado a participar e, se preferir não participar, poderá continuar o seguimento neste hospital normalmente, recebendo o protocolo disponível pelo SUS. Pode, ainda, escolher outro local para tratar-se ou mesmo recusar-se a qualquer tratamento. Se concordar em participar deste estudo, em qualquer momento pode voltar atrás e desistir da participação, sem nenhum problema para o seu tratamento no hospital.

Todos os dados obtidos nesta pesquisa serão mantidos em segredo e seu uso será apenas para fins médico-científicos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Wellington Fernandes que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251, 1º andar, Ambulatório de Hematologia - Telefone(s) (11) 3893-4144, e-mail – wellington.fernandes@hc.fm.usp.br ou no **telefone 24h: (11) 3893-3926**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Você concorda em participar do estudo?

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “**Resultados de terapia de resgate contendo Bortezomibe para leucemia linfoblástica aguda recaída ou refratária do adulto**”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Wellington Fernandes) e/ou algum médico da equipe do estudo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de assentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Data / /

Assinatura do participante

Nome do participante

Data / /

Assinatura do pai/mãe/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Nome do pai/mãe/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo