

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS DA LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA DO ADULTO

Fevereiro de 2020



protocolo

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**





MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO

Brasília – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de



Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto é uma demanda que cumpre o Decreto 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT inclui os exames, reação em cadeia da polimerase - transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização in situ (ISH) utilizados para o diagnóstico e monitoramento da leucemia mieloide crônica do adulto (LMC)

A proposta de atualização do PCDT da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto com a revisão do conteúdo e a inserção dos exames diagnóstico foi apresentado aos membros do Plenário da Conitec em sua 85ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 85ª reunião do plenário, realizada nos dias 04 e 05 de fevereiro de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZ TERAPÊUTICA DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) corresponde a 15% de todas as leucemias em pacientes adultos com mediana de idade de 67 anos. Nos Estados Unidos foram estimados 8.950 novos casos diagnosticados e cerca 1.080 mortes relacionadas à doença em 2017 ¹. No Brasil não há dados populacionais precisos, contudo, o INCA (Instituto Nacional de Câncer) estimou para 2017 10.070 novos casos de leucemias e, destes, cerca de 10% de LMC ².

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela proliferação excessiva de granulócitos maduros e em amadurecimento e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph+), que resulta da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22)(q34;q11.2), levando à fusão do gene BCR (*breakpoint cluster region protein*) ao gene ABL1 (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*). Este gene de fusão, BCR-ABL1, resulta na expressão de uma proteína, que é uma tirosina quinase, com papel central na patogênese da LMC ³.

Esse PCDT visa caracterizar a LMC em adultos, disponibilizando informações referentes à sua correta classificação, diagnóstico, tratamento e monitorização.

2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

2.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos neste protocolo pacientes com idade ≥ 19 anos com diagnóstico inequívoco de LMC.

2.2. Critérios de exclusão

Serão excluídos PCDT pacientes com menos de 19 anos de idade. Esses pacientes devem atender ao protocolo específico estabelecido pelo Ministério da Saúde.

3. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e



segurança, quando aplicável) encontram-se detalhadas no APENDICE metodológico do PCDT.

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

- C92.1 Leucemia Mieloide Crônica

5. CLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A LMC ocorre em três fases distintas: crônica, de transformação (ou acelerada) e blástica (ou aguda). Atualmente a classificação das neoplasias mieloides e leucemias agudas da OMS de 2017⁴ é o critério mais aceito para o diagnóstico e classificação da LMC.

Definição de Fase Crônica - FC

A LMC na fase crônica apresenta-se com leucocitose ($12-1.000 \times 10^9/L$, com mediana de $100 \times 10^9/L$). Não há displasia significativa da medula óssea. Os blastos geralmente estão abaixo de 2% da leucometria global. A basofilia absoluta está presente e a eosinofilia é comum. A monocitose absoluta pode estar presente, porém com os monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, podendo ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica. A plaquetometria varia entre normal e valores acima de $1.000 \times 10^9/L$. A trombocitopenia não é comum. Na biópsia de medula óssea, a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico. Os blastos estão, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea na FC. Estando em 10% ou mais é um indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra moderada a marcada fibrose reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com número aumentado de megacariócitos e aumento do volume do baço e relacionados com um pior prognóstico.

A fase crônica, onde o diagnóstico usualmente é realizado em pacientes não tratados, progride para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos.

Definição de Fase de Transformação (ou acelerada) - FT

A LMC na fase de transformação (FT) é diagnosticada por:



- 1) Aumento persistente da leucometria ($> 10 \times 10^9/L$) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia;
- 2) Trombocitose ($> 1000 \times 10^9 /L$) não responsiva à terapia;
- 3) Trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9 /L$) e não relacionada à terapia;
- 4) Evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica;
- 5) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico;
- 6) 10%-19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;
- 7) Anormalidades cromossômicas adicionais nas células Ph+ (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19), cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2, ao diagnóstico e;
- 8) Qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia. A LMC-FT normalmente se apresenta com resistência à terapia convencional. Os critérios 1 a 4 estão mais associados à transição de FC para a FT, enquanto os critérios 5 e 6 são mais indicativos de uma transição entre a FT e a fase blástica (FB). Embora modificações e novas sugestões desses critérios venham sendo sugeridos, recomenda-se que sejam considerados como progressão de doença.

Definição de Fase Blástica (ou aguda) - FB

A LMC-FB é diagnosticada quando:

- 1) A quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou se encontrar $\geq 20\%$ das células nucleadas da medula óssea; ou
- 2) Quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral (cloroma).

6. ESTRATIFICAÇÃO POR RISCO

O índice Sokal, publicado em 1984, deriva de uma análise multivariada de sobrevida de 813 pacientes com LMC em fase crônica, avaliados entre 1962 e 1981. A maioria dos pacientes foi tratada com quimioterapia como agente único, tipicamente busulfano. O tamanho do baço e a porcentagem de blastos foram mais fortemente associados à sobrevida⁵.



O escore de Hasford (ou Euro) deriva da análise multivariada da sobrevida de 981 pacientes com LMC precoce, que iniciaram o tratamento entre 1983 e 1994. Todos foram tratados com alfa-interferona isolada ou em combinação com outra terapia ⁶.

A análise de risco EUTOS foi avaliada em estudo europeu para tratamento e desfecho em LMC. Foi derivada de análise multivariada de 2060 pacientes tratados com imatinibe entre os anos de 2002 e 2006 ⁷.

Quadro 1 – Cálculo para determinação do risco pelo Sokal, Hasford e EUTOS ⁵⁻⁷.

Critério	Fórmula de cálculo	Definição de risco
Sokal et al. 1984 ⁵	$\exp(0,0116 \times (\text{idade [anos]} - 43,4)) + (0,0345 \times (\text{tamanho do baço [cm]} - 7,51) + (0,188 \times ((\text{plaquetas [109 / L]} / 700)^2 - 0,563)) + (0,0887 \times (\text{Blastos [\%]} - 2,10)))$	Baixo risco: <0,8 Risco intermediário: 0,8 - 1,2 Alto risco: > 1,2
Hasford et al. 1998 ⁶	$(0,6666 \times \text{idade [0 quando idade <50 anos; 1 caso contrário]}) + (0,0420 \times \text{tamanho do baço [cm]}) + (0,0584 \times \text{blastos [\%]}) + (0,0413 \times \text{eosinófilos [\%]}) + (0,2039 \times \text{basófilos [0 quando basófilos <3\%; 1 caso contrário]}) + (1,0956 \times \text{contagem de plaquetas [0 quando plaquetas <1500 x 109 / L; 1 caso contrário]}) \times 1000$	Baixo risco: ≤ 780 Risco intermediário: 781-1480 Alto risco: >1480
EUTOS ⁷	$(7 \times \text{basófilos [\%]}) + (4 \times \text{baço [cm]})$ <p>O escore EUTOS avalia a probabilidade de não atingir remissão molecular completa aos 18 meses: $\exp(-2.1007 + 0.0700 \times \text{basófilos} + 0.0402 \times \text{tamanho do baço}) / (1 + \exp[-2.1007 + 0.0700 + \text{basófilos} + 0.0402 \times \text{tamanho do baço}])$</p>	Baixo risco (pontuação <87) e alto risco (pontuação ≥ 87)

Exp: expoente. O risco pelo Sokal pode ser calculado on-line por meio do link: https://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html ⁸.

7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito pela demonstração da presença do cromossomo Philadelphia (22q-) com presença de translocação t (9;22) (q34; q11) e/ou rearranjo BCR-ABL, identificado por citogenética, FISH ou método molecular, em pacientes com leucocitose (e ocasionalmente trombocitemia) persistente.

Os exames necessários ao diagnóstico são:

- 1) Mielograma: Pecessário para avaliação da morfologia, contagem de blastos e basófilos e determinação acurada da fase da doença;
- 2) Cariótipo: Para demonstração do cromossomo Philadelphia e avaliar presença de mutações cromossômicas adicionais;



- 3) RT-PCR: Recomendado para a identificação do tipo específico de rearranjo BCR-ABL ao diagnóstico, sendo este fundamental para o monitoramento do tratamento. Também possibilita diagnóstico em pacientes Philadelphia negativos;

Hibridização *in situ* ou FISH para BCR-ABL deve ser realizado quando não for possível estabelecer o diagnóstico por cariótipo ou RT-PCR.

8. TRATAMENTO

A hidroxiuréia deve ser utilizada como tratamento somente para redução do número de leucócitos, enquanto resultados que confirmem o diagnóstico de LMC estão sendo aguardados⁹. A partir da confirmação, a primeira linha de tratamento se inicia com mesilato de imatinibe.

8.1. Tratamento da fase crônica

Está disponível no Brasil, para o tratamento inicial de pacientes em fase crônica, o inibidor da tirosinoquinase (ITQ) de primeira geração mesilato de imatinibe. Estudos que avaliaram ITQs de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe) mostraram que estes promovem uma taxa maior de resposta precoce, sem impacto na sobrevida global. Os estudos de seguimento de longo prazo, mais adequado, investigaram e comprovaram a segurança apenas para o imatinibe. Dessa forma, sugere-se iniciar o tratamento da LMC com o uso do imatinibe.

A conduta terapêutica inicial não é alterada pela classificação de risco do paciente. A classificação de risco é importante para prever a resposta ao tratamento, durante o seguimento do paciente. Dessa forma, na falha ao tratamento, observada durante o seguimento, é necessário trocar o ITQ. Em caso de falha terapêutica, o próximo ITQ a ser utilizado pelo paciente deverá levar em consideração a toxicidade intrínseca de cada fármaco e o perfil clínico de cada indivíduo (Ver Tabela 1 – Manejo da toxicidade).

Avaliação da resposta terapêutica deve seguir alguma recomendação já estabelecida na literatura científica. A sugestão é utilizar a avaliação disponibilizada pela Leukemianet^{8, 10} (Quadro 2).



Quadro 2 – recomendações para avaliação da resposta terapêutica^{8,10}.

Tempo	Resposta ótima	Aviso	Falha
Linha de base		Alto risco Principal via CCA/Ph+	
3 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph ≤35% (PCyR)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 36-95%	Não CHR* Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤1%* Ph +0% (CCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤0.1%* (RMM)	BCR-ABL ^{IS} 0.1-1%*	BCR-ABL ^{IS} >1%* Ph+ >0%
Então, em qualquer momento	RMM ou melhor	CCA/Ph- (-7, ou 7q)	Perda de CHR Perda de CCyR Perda de MMR, confirmar** Mutações CCA/Ph+

*e/ou; ** em dois consecutivos testes, do qual um ≥ 1%; IS: BCR-ABL na Escala Internacional. BCR: gene *breakpoint cluster region protein*; ABL: gene *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*; Ph: cromossomo Philadelphia; RMM: resposta molecular maior; CCA/Ph: anormalidades citogenéticas clonais do gene Philadelphia.

8.1.1. Esquema de tratamento inicial da fase crônica

Imatinibe

A dose inicial recomendada é de 400mg/dia, tomada logo após a maior refeição do dia com água.

Estudos avaliando doses mais elevadas (660-800mg/dia) não comprovaram benefício a longo prazo. Estudos TOPS¹¹ e CML4¹² mostraram que os pacientes que usaram 800mg/dia tinham resposta citogenética e molecular mais precoce, porém com maior toxicidade e descontinuidade no tratamento para o grupo que usou dose maior. Não houve benefício em termos de sobrevida global com doses mais elevadas

8.1.2. Falha no tratamento

Caso seja detectada falha terapêutica, é recomendada realização de novos exames:

- 1) Mielograma: para determinar fase da doença;
- 2) Cariótipo: para avaliação da evolução clonal;
- 3) Pesquisa de mutações de ponto no gene BCR-ABL.

O Quadro 3 exibe o perfil de sensibilidade dos ITQs de segunda geração na presença de mutações:



Quadro 3 – tratamento com itqs recomendado de acordo com presença de mutações^{13,14}.

Mutação	Tratamento Recomendado
Y253H, E255K/V ou F359V/C/1	Dasatinibe
F317L/V/I/C, T315A ou V299L	Nilotinibe

Os seguintes esquemas de tratamento são recomendados em caso de falha do tratamento de primeira linha:

- Falência ao Imatinibe em primeira linha: dasatinibe ou nilotinibe a depender do perfil de mutação e de segurança, esse último descrito acima.
- Em terceira linha (falência ou intolerância à 2 ITQs): qualquer dos inibidores restantes. Levar em consideração o perfil de resistência ou considerar o transplante de medula óssea (TMO) alogênico. É importante ressaltar que os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) poderão utilizar de condutas padronizadas para terceira linha.
- Pacientes com mutação T315, em qualquer linha: considerar TMO alogênico.

8.1.3. Toxicidade

- Para pacientes que apresentarem toxicidade ao imatinibe, deve-se administrar qualquer um dos outros ITQs (dasatinibe, nilotinibe).
- Para pacientes intolerantes a dois ou mais ITQs, pode ser utilizado o ITQ remanescente e pode ser considerado TMO alogênico.

Os esquemas de tratamento em caso de falha terapêutica e toxicidade estão resumidos no Quadro 4.



Quadro 4 – esquemas de tratamento em caso de falha terapêutica ou toxicidade ¹⁵.

Linha	Evento		ITQ, dose padronizada			Transplante			
			Imatinibe 400 mg/dia*	Nilotinibe 300 mg/2x ao dia	Dasatinibe 100 mg/dia	Procure por		TCT alogênico	
Fase Crônica									
					Tipo HLA + sibs	Doador não relacionado	Considerar	Recomendar	
1°	Linha de base		X			X			
2°	toxicidade ao imatinibe em primeira linha		Dasatinibe ou nilotinibe						
	Falha na 1° linha	Imatinibe		X	X	X	X	X	
3°	toxicidade a 2 ITQ		Qualquer ITQ restante ou conduta padronizada de CACONs e UNACONs			X	X	X	
	Falha a 2 ITQ					X	X		X
Quaisquer	Mutação T3151				X	X		X	
Fase de transformação ou blástica									
Pacientes recém diagnosticados e que não haviam utilizado ITQ	Começar com		X ¹						
	Sem resposta ótima ao imatinibe, <i>fase de transformação</i>			X ²	X ³				
	Sem resposta ótima, <i>fase blástica</i>				X ³			X	X
Pacientes pré-tratados com ITQ			Quaisquer outro ITQ					X	X

*Imatinibe deve ser considerado tratamento de primeira escolha em pacientes com LMC em fase crônica. ITQ: inibidores de tirosina quinase; HLA: antígeno leucocitário humano; TCT: transplante de células-tronco. ¹400 mg/ 2x ao dia; ²400 mg/ 2x a dia; ³até 140 mg/dia; **Conforme apresentação da linhagem clonal tumoral (Agudização: Leucemia Mieloide Aguda ou Leucemia Linfoblástica Aguda).

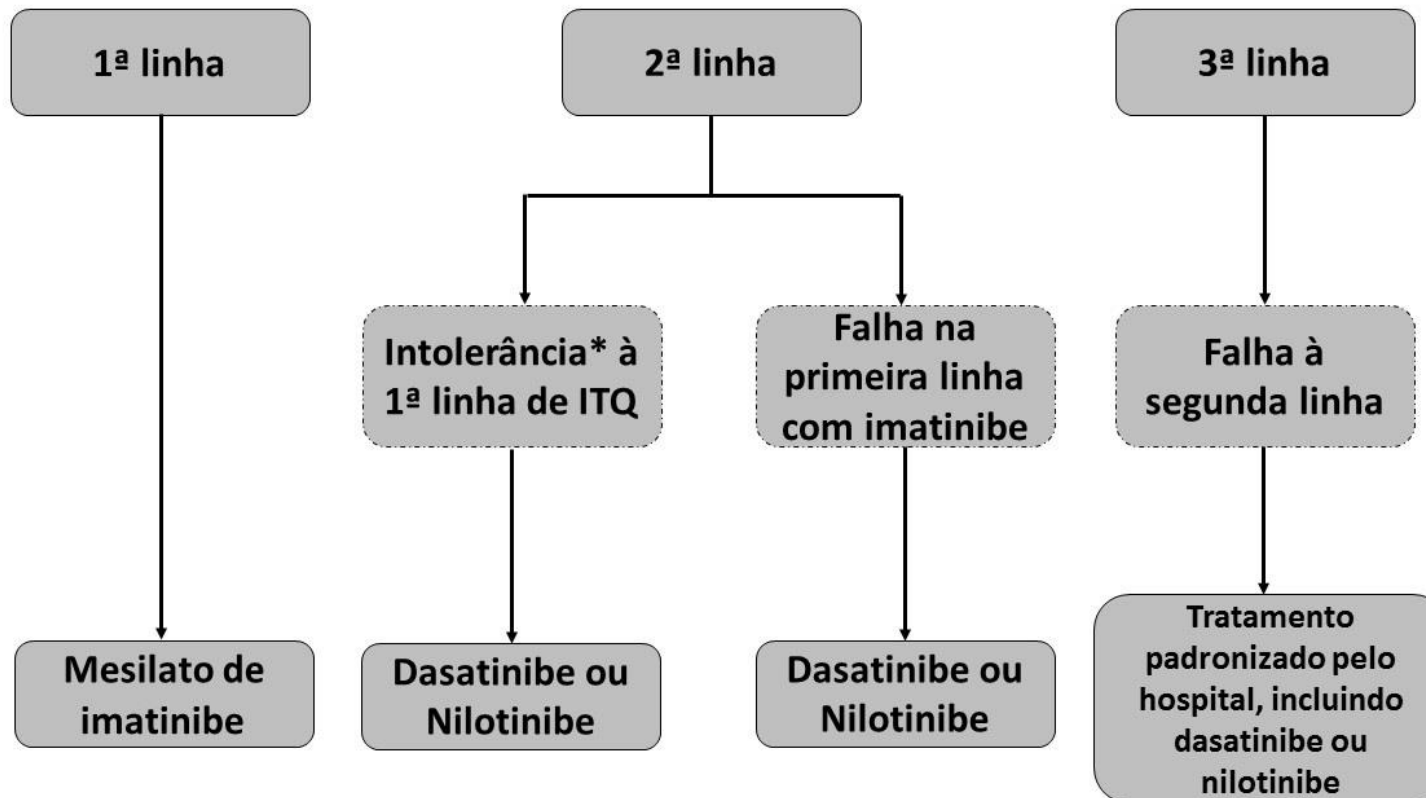


Figura 1 – Escolha do esquema de tratamento. Adaptado de leukemianet¹⁵. ITQ: inibidores de tirosina quinase. *intolerância devido à toxicidade, pois podem acontecer eventos adversos controláveis ou inerentes ao uso dos ITQs.



8.2. Tratamento da fase de transformação e da fase blástica

O uso de ITQ no tratamento da fase de transformação e em crise blástica apresenta resultados inferiores àqueles vistos na fase crônica. Ademais, estudos avaliando ITQs de segunda geração mostraram taxas de resposta citogenética baixas¹⁶⁻²⁰.

As opções de tratamento para LMC em fase de transformação e blástica dependem de tratamentos prévios que o paciente realizou. Em geral, as opções são semelhantes às dos pacientes com LMC de fase crônica, mas os pacientes com LMC de fase de transformação e blástica são menos propensos a ter uma resposta de longo prazo a qualquer tratamento²¹. O tratamento também vai depender da elegibilidade do paciente para o transplante de células tronco hematopoiéticas²².

É importante ressaltar que, durante o tratamento da fase blástica, a depender da linhagem clonal (agudização para Leucemia Mieloide aguda ou Leucemia Linfoblástica Aguda), será necessária a adequação da quimioterapia associada a um ITQ.

8.2.1. Esquema de tratamento das fases de transformação e blástica

Imatinibe

A dose recomendada na fase de transformação é de 600mg/dia. Na crise blástica essa dose pode ser elevada até 800 mg/dia. O medicamento deve ser tomado logo após a maior refeição do dia.

Dasatinibe

A dose recomendada nas fases de transformação e blástica é de 140 mg/dia. O medicamento pode ser ingerido em jejum ou com alimentos.

Nilotinibe

Somente utilizado na fase de transformação (400 mg duas vezes ao dia), pois não existem dados quanto a utilização em fase blástica. Apesar da ausência de uma definição concreta²³⁻²⁸, pacientes em uso de nilotinibe podem apresentar pior adesão ao tratamento, devido ao uso em mais de uma tomada por dia e fora do horários das refeições^{27, 28}.



8.3. Critérios para uso da alfa- interferona

8.3.1. Gestantes (contraindicado o uso de Inibidor da tirosina-quinase -ITQs)

O tratamento da LMC durante a gestação dependerá do momento do tratamento em que a paciente se encontra. Pacientes recém-diagnosticadas com LMC durante ou juntamente com a gestação, muitas vezes poderão submeter-se, no primeiro trimestre da gestação, apenas a sessões de leucocitoafereses para controle da leucocitose. Pacientes em uso de ITQs e que engravidam devem ser orientadas a interromper o uso desses medicamentos de imediato. O uso de ITQs é contraindicado durante a gestação.

A alfa interferona poderá ser utilizada em gestantes a partir do segundo trimestre da gestação, sempre levando em consideração uma análise dos riscos frente aos benefícios.

8.3.2. Mutação T315I

Pacientes portadores da mutação T315I podem ser tratados com alfa-interferona até a realização do TMO. Neste caso deverá ser utilizado adicionalmente citarabina na dose de 10 mg/m² de 12/12 h.

8.3.3. Falha aos 3 ITQs

Não existem opções terapêuticas disponíveis no Brasil para o tratamento de pacientes que tenham falhado aos três inibidores disponíveis, especialmente no caso de perda de resposta citogenética e hematológica. Nessa situação, há indicação de TMO alogênico. Poderá ser utilizada a combinação de alfa interferon e citarabina até a realização do TMO.

8.4. Indicação de transplante de medula óssea

Entre os pacientes com LMC de fase de transformação e blástica que são candidatos ao TMO alogênico, recomenda-se como terapia inicial um ITQs (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe) seguido do TMO alogênico, em vez de iniciar com TMO alogênico. Apesar dos riscos de morbidade e mortalidade a curto prazo, o TMO alogênico é potencialmente curativo em fase de transformação e blástica. Portanto, o gerenciamento inicial de um paciente com LMC de fase de transformação e blástica inclui tanto o início de uma pesquisa de um doador quanto o tratamento com um ITQ^{29, 30}.



Sugere-se realizar o TMO uma vez que uma resposta máxima a um ITQ foi obtida. O raciocínio para esta abordagem é que o sucesso com o TMO é mais provável em pacientes com doença relativamente controlada.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As principais interações medicamentosas do imatinibe estão descritas no Quadro 5 ³¹.

Quadro 5 – interações medicamentosas do imatinibe ³¹.

Aumenta os níveis plasmáticos do imatinibe		Diminuem os níveis plasmáticos do imatinibe	
Cetoconazol	Eritromicina,	Carbamazepina	Fenobarbital
Ciclosporina	Itraconazol	Dexametasona	Fenitoína
Claritromicina	Toranja (grapefruit)	Erva de São João	Rifampicina
			Rifabutina

No Quadro 6 foram apresentadas as principais interações medicamentosas do dasatinibe ³².

Quadro 6 – interações medicamentosas do dasatinibe ³².

Aumenta os níveis plasmáticos do dasatinibe	Diminuem os níveis plasmáticos do dasatinibe
Amiodarona, atazanavir Cetoconazol, ciclosporina Cimetidina, ciprofloxacina Claritromicina, cloranfenicol Diltiazem, eritromicina Indinavir, isoniazida Itraconazol, gestodeno Nelfinavir, norfloxacina Ritonavir, saquinavir Toranja (grapefruit), voriconazol	Carbamazepina, dexametasona Erva de São João, fenobarbital Fenitoína, rifabutina Rifampicina.

No Quadro 7 estão descritas as interações medicamentosas do nilotinibe ³³.

Quadro 7 – interações medicamentosas do nilotinibe ³³.

Aumenta os níveis plasmáticos do nilotinibe	Diminuem os níveis plasmáticos do nilotinibe
Amiodarona, atazanavir	Carbamazepina, dexametasona



Aumenta os níveis plasmáticos do nilotinibe	Diminuem os níveis plasmáticos do nilotinibe
Cetoconazol, ciclosporina	Erva de São João, fenobarbital
Cimetidina, ciprofloxacina	Fenitoína, rifabutina
Claritromicina, cloranfenicol	Rifampicina
Diltiazem, eritromicina	
Gestodeno, indinavir	
Isoniazida, itraconazol	
Nelfinavir, norfloxacina	
Ritonavir, saquinavir	
Toranja (grapefruit), voriconazol	

Evitar o uso concomitante do nilotinibe com medicamentos com potencial de alargamento do QT (lista de medicamentos com potencial de alargamento do intervalo QT disponível em: <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>).

As principais interações medicamentosas com hidroxiureia foram descritas no Quadro 8 ³⁴.

Quadro 8 – interações medicamentosas hidroxiureia ³⁴.

Considere trocar a terapia	Evitar a combinação	Monitorar a Terapia
Fingolimode	BCG intravesical	Anfotericina B
Leflunomida	Deferiprona	Clozapina
Lenograstima	Natalizumabe	Denosumabe
Nivolumabe		Ocrelizumabe
Palifermina		Promazina
Vacinas vivas		Trastuzumabe

No Quadro 8 foram apresentadas as principais interações medicamentosas da α -interferona ³⁵.

Quadro 9 – interações medicamentosas da alfa-interferona ³⁵.

Aumenta os níveis plasmáticos dos medicamentos	Podem aumentar toxicidade	Pode reduzir eficácia
Metadona	Aldesleukin: risco renal e cardíaco	
Teofilina	Deferiprona: mielotoxicidade	BCG intravesical
Zidovudina	Tramadol: risco crises convulsivas	



10. MONITORIZAÇÃO

A monitorização laboratorial da LMC pode ser descrita conforme esquema descrito no Quadro 10:

Quadro 100 – Monitoramento laboratorial do tratamento da leucemia mieloide crônica com o imatinibe. Adaptado de Leukemia net 2013 ¹⁵.

RECOMENDAÇÕES DE MONITORAMENTO	
Ao diagnóstico	Cariótipo (com mínimo 20 metáfases PH+) PCR qualitativo para definir tipo de transcrito
Durante o tratamento	PCR quantitativo a cada 3 meses até RMM, após a cada 3 a 6 meses Cariótipo aos 3, 6 e 12 meses até RCC, após a cada 12 meses
Na falha ou progressão	PCR quantitativo, análise de mutação e cariótipo Imunofenotipagem em caso de crise blástica
Nos momentos de atenção	Repetir análise molecular e citogenética mais frequentemente Cariótipo em caso de alterações mielodisplásicas ou alterações citogenéticas adicionais em células Ph negativas

PCR: reação em cadeia da polimerase; RMM: resposta molecular maior; RCC: Resposta Citogenética Completa.

Na Tabela 1 estão descritas as recomendações em caso de toxicidade do imatinibe.

Tabela 1 – Cuidados em caso de toxicidade do imatinibe.

Fase	Recomendações
Hematológica	
Fase crônica	
Neutrófilos < 1000/mm ³ (no início do tratamento, É tolerado até 500/mm ³ , caso os pacientes permaneça afebril) e/ou plaquetas < 50000/mm ³)	Suspender até neutrófilos > 1500/mm ³ e/ou plaquetas ≥ 75000/mm ³ e reintroduzir na mesma dose. Se recorrência, suspender até neutrófilos > 1500/mm ³ e/ou plaquetas ≥ 75000/mm ³ e reintroduzir na dose de 300 mg/dia. Considerar posterior escalonamento da dose. Múltiplas recorrências, considerar a troca para o dasatinibe ou o nilotinibe. Avaliar a introdução do G-CSF.



Fase	Recomendações
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose somente nos casos recorrentes sintomáticos ou com necessidade transfusional crônica (Não ajustar na anemia aguda). Avaliar a possibilidade do uso de eritropoetina.
Fase de transformação e crise blástica	
Neutrófilos < 500/mm ³ e/ou plaquetas < 10000/mm ³ sem sangramento	Se relacionado à doença, manter a mesma dose ou considerar o aumento da dose (Max. 800 mg/dia). Se não relacionado à doença, reduzir a dose 1 nível abaixo. Se persistir por 2 semanas apesar da redução, reduzir a dose 2 níveis abaixo. Se persistir por mais 4 semanas nesta dose, suspender até neutrófilos > 1000/mm ³ ou plaquetas > 20000/mm ³ e reintroduzir na dose de 300 mg/dia. Considerar posterior escalonamento da dose. Múltiplas recorrências, considerar a troca para o dasatinibe ou o nilotinibe. Avaliar a introdução do G-CSF. Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas.
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose somente nos casos recorrentes sintomáticos ou com necessidade transfusional crônica (Não ajustar na anemia aguda). Avaliar a possibilidade do uso de eritropoetina.
Não-hematológica (recomendações gerais)	
Grau 3	Utilizar medidas específicas listadas abaixo. Se persistente, tratar como grau 4.
Grau 4	Interromper o imatinibe até toxicidade grau 1. Reintroduzir numa dose 1 nível abaixo (Não menos que 300 mg/dia). Considerar troca para o nilotinibe ou o dasatinibe.
Não-hematológica (recomendações específicas)	
Sintomas específicos	
Diarreia	Terapia de suporte.
Edema	Terapia de suporte, diuréticos.



Fase	Recomendações
Derrame pleural ou pericárdico	Considerar ecocardiograma para avaliar função ventricular. Terapia de suporte; diuréticos; redução ou interrupção temporária ou definitiva do imatinibe.
Intolerância gástrica	Tomar o imatinibe com a refeição e água.
Câimbras, artralgias ou mialgias	Tratamento sintomático; reposição de cálcio e/ou magnésio; água tônica.
Exantema (<i>rash cutâneo</i>) Grau 1 e 2	Tratamento tópico e anti-histamínico oral.
Exantema (<i>rash cutâneo</i>) Grau 3 e 4: Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo \geq 50% da superfície corpórea; dermatite bolhosa ou ulcerativa.	Interromper o imatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/Kg). Reintroduzir imatinibe gradualmente (100 mg/semana).
Hepática	
Grau 2 Elevação da Aspartato aminotransferase/ transaminase glutâmico-oxalacética (AST (TGO)) e/ou alanina aminotransferase/ transaminase glutâmico-pirúvica (ALT (TGP)) $>2,5x$ LSN; bilirrubina total $> 1,5x$ LSN	Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; manter a dose do imatinibe ou reduzir de acordo com a situação clínica (1 nível abaixo).
\geq Grau 3 Elevação da AST e/ou ALT $> 5x$ LSN; bilirrubina total $> 3x$ LSN	Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; interromper o imatinibe até AST e/ou ALT $\leq 2,5x$ LSN ou bilirrubina total $\leq 1,5x$ LSN. Reintroduzir com redução da dose (1 nível abaixo).



Fase	Recomendações
Níveis de dose do imatinibe	
Fase crônica	
Fase crônica 0	Níveis de dose do imatinibe: 400 mg/dia
Fase crônica -1	Níveis de dose do imatinibe: 300 mg/dia
Fase de transformação e crise blástica	
Fase de transformação/ crise blástica 0	Níveis de dose do imatinibe: 12/12h
Fase de transformação/ crise blástica -1	Níveis de dose do imatinibe: 600 mg/dia
Fase de transformação/ crise blástica -2	Níveis de dose do imatinibe: 400 mg/dia
Fase de transformação/ crise blástica -3	Níveis de dose do imatinibe: 300 mg/dia

LSN: limite superior da normalidade; G-CSF fator estimulador de colônias granulocitárias; adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - Chronic myelogenous leukemia* ³⁶.

Na Tabela 2 estão descritas as recomendações em situações de toxicidade do dasatinibe.

Tabela 2 – Cuidados em situações de toxicidade do dasatinibe.

Fase	Recomendações
Hematológica	
Fase crônica	
Neutrófilos < 500/mm ³ e/ou plaquetas < 50000/mm ³	Suspender até neutrófilos > 1000/mm ³ e/ou plaquetas ≥ 50000/mm ³ . Se tempo para recuperação ≤ 7 dias, reintroduzir na mesma dose, e se > 7 dias, reduzir a dose em 1 nível. Considerar posterior escalonamento da dose. Múltiplas recorrências, considerar a troca para o nilotinibe. Avaliar a introdução do G-CSF
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose somente nos casos recorrentes sintomáticos ou com necessidade transfusional crônica (Não ajustar na anemia aguda). Avaliar a possibilidade do uso de eritropoetina.
Fase de transformação e crise blástica	
Neutrófilos < 500/mm ³ e/ou	Se relacionado à doença, manter a mesma dose ou aumentar



Fase	Recomendações
plaquetas <10000/mm ³ sem sangramento	a dose. (Max. 180 mg/dia). Se não relacionado à doença, suspender até neutrófilos > 500/mm ³ e/ou plaquetas ≥ 20000/mm ³ . Reintroduzir com a mesma dose anterior. Se recorrência, reduzir a dose em 1 nível. Se nova recorrência, suspender e reintroduzir com uma dose 2 níveis abaixo. Considerar posterior escalonamento da dose. Múltiplas recorrências, considerar a troca para o nilotinibe. Avaliar a introdução do G-CSF. Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas.
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose somente nos casos recorrentes sintomáticos ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar na anemia aguda). Avaliar a possibilidade do uso de eritropoetina.
Não-hematológica (recomendações gerais)	
Grau 3	Utilizar medidas específicas listadas abaixo. Se persistente, tratar como grau 4.
Grau 4	Interromper o dasatinibe até toxicidade grau 1. Reintroduzir com uma dose menor a depender da severidade da toxicidade ou trocar para o nilotinibe.
Não-hematológica (recomendações específicas)	
Sintomas específicos	
Diarreia	Terapia de suporte.
Edema	Terapia de suporte, diuréticos.
Derrame pleural ou pericárdico	Considerar ecocardiograma para avaliar função ventricular. Diuréticos, toracocentese de alívio, pericardiocentese.
Derrame pleural ou pericárdico Grau 2 Sintomas apesar do uso de	Suspender o dasatinibe até melhora dos sintomas e reintroduzir na mesma dose. Se recorrência, suspender o dasatinibe até melhora e reintroduzir numa dose menor.



Fase	Recomendações
diuréticos e ≤ 2 toracocenteses de alívio.	
Derrame pleural ou pericárdico Grau 3 Necessidade de suplementação de oxigênio, ≥ 3 toracocenteses de alívio, pleurodese e/ou drenagem torácica; derrame pericárdico sintomático.	Suspender o dasatinibe até melhora dos sintomas e corticoterapia de curta duração (Prednisona 20 mg/dia por 3 dias). Reintroduzir numa dose menor. Se recorrência, reduzir novamente a dose após resolução dos sintomas ou trocar para o nilotinibe.
Intolerância gástrica	Tomar com a refeição e um grande copo de água (mínimo 300mL). Evitar o uso dos bloqueadores H2 e dos bloqueadores de bomba de prótons. Se necessário, utilizar os antiácidos 2 horas antes ou 2 horas depois da tomada do dasatinibe.
Câimbras, artralguas ou mialgias	Tratamento sintomático; reposição de cálcio e/ou magnésio; água tônica.
Exantema (<i>rash</i> cutâneo) Grau 1 e 2	Tratamento tópico e anti-histamínico oral.
Exantema (<i>rash</i> cutâneo) Grau 3 e 4 Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo \geq 50% da superfície corpórea; dermatite bolhosa ou ulcerativa.	Interromper o imatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/Kg). Reintroduzir dasatinibe gradualmente (20 mg/semana). Considerar troca para nilotinibe.
Níveis de dose do dasatinibe	
Fase crônica	
Fase crônica 0	Níveis de dose do dasatinibe: 100 mg/dia
Fase crônica -1	Níveis de dose do dasatinibe: 80 mg/dia
Fase de transformação e crise blástica	
Fase de transformação/	Níveis de dose do dasatinibe: 140 mg/dia



Fase	Recomendações
crise blástica 0	
Fase de transformação/ crise blástica -1	Níveis de dose do dasatinibe: 100 mg/dia
Fase de transformação/ crise blástica -2	Níveis de dose do dasatinibe: 80 mg/dia

Em todos os casos de toxicidade grau 4 e nos casos de grau 1 e 2 que acarretam piora considerável da qualidade de vida do paciente, considerar a troca do dasatinibe pelo nilotinibe. Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - Chronic myelogenous leukemia* ³⁶.

Na Tabela 3 estão descritas as recomendações em situações de toxicidade do nilotinibe.

Tabela 3– Cuidados em situações de toxicidade do nilotinibe.

Fase	Recomendações
Hematológica	
Fase crônica	
Neutrófilos < 1000/mm ³ e/ou plaquetas < 50000/mm ³	Suspender até neutrófilos ≥ 1000/mm ³ e/ou plaquetas ≥ 50000/mm ³ . Se tempo para recuperação < 14 dias, reintroduzir na mesma dose, e se ≥ 14 dias, reduzir a dose em 1 nível. Considerar posterior escalonamento da dose. Múltiplas recorrências, considerar a troca para o dasatinibe. Avaliar a introdução do G-CSF.
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose somente nos casos recorrentes sintomáticos ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar na anemia aguda). Avaliar a possibilidade do uso de eritropoetina.
Fase de transformação e crise blástica	
Neutrófilos < 500/mm ³ e/ou plaquetas < 20000/mm ³ sem sangramento	Se relacionado à doença, manter a mesma dose. Se não relacionado à doença, suspender até neutrófilos > 1000/mm ³ e/ou plaquetas ≥ 20000/mm ³ . Se tempo para recuperação < 14 dias, reintroduzir na mesma dose e se ≥ 14 dias, reduzir a dose em 1 nível. Considerar posterior escalonamento da dose. Múltiplas recorrências, considerar a troca para o dasatinibe. Avaliar a introdução do G-CSF.



Fase	Recomendações
	Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas.
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose somente nos casos recorrentes sintomáticos ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar na anemia aguda). Avaliar a possibilidade do uso de eritropoetina.
Não-hematológica (recomendações gerais)	
Grau 3	Utilizar medidas específicas listadas abaixo. Se persistente, tratar como grau 4.
Grau 4	Interromper o nilotinibe até toxicidade grau 1. Reintroduzir com redução da dose. Considerar troca para o dasatinibe.
Não-hematológica (recomendações específicas)	
Sintomas específicos	
Diarreia	Terapia de suporte.
Câimbras, artralgias ou mialgias	Tratamento sintomático; reposição de cálcio e/ou magnésio; água tônica.
<i>Exantema (rash cutâneo)</i> Grau 1 e 2	Tratamento tópico e anti-histamínico oral.
<i>Exantema (rash cutâneo)</i> Grau 3 e 4 Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo ≥ 50% da superfície corpórea; dermatite bolhosa ou ulcerativa.	Interromper o imatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/Kg). Reintroduzir nilotinibe gradualmente (200 mg/semana). Considerar troca para dasatinibe.
Hepática e pancreática	
Grau 2 Elevação da AST (TGO) e/ou ALT (TGP) >2,5x LSN; bilirrubina total > 1,5x	Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; manter a dose ou reduzir de acordo com a situação clínica.



Fase	Recomendações
LSN	
≥Grau 3 Elevação da AST e/ou ALT > 5x LSN; bilirrubina total > 3x LSN; amilase > 2x LSN; lipase > 2x LSN	Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; interromper o nilotinibe até AST e/ou ALT ≤ 2,5x LSN, bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN, amilase ≤ 1,5 x LSN ou lipase ≤ 1,5 x LSN. Reintroduzir com redução de 1 nível na dose.
Cardíaca - Intervalo QT	
ECG com QTcF > 480 ms	Suspender o nilotinibe e outros medicamentos com potencial de alargamento do intervalo QT. Colher dosagem de magnésio e potássio e caso abaixo do LIN, realizar a correção. Após 2 semanas, se QTcF < 450 ms e até 20 ms do ECG basal, retornar com a mesma dose e se QTcF 450 - 480 ms ou > 20 ms do ECG basal, reduzir a dose em 1 nível. Se recorrência, considerar a troca para o dasatinibe ou suspender por 2 semanas e reintroduzir com redução de 2 níveis na dose.
Níveis de dose do nilotinibe	
0	Níveis de dose do nilotinibe: 400 mg 12/12h
-1	Níveis de dose do nilotinibe: 400 mg/dia
-2	Níveis de dose do nilotinibe: 200 mg/dia

LSN: limite superior da normalidade; adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - Chronic myelogenous leukemia* ³⁶.



11. REGULAÇÃO/CONTROLE/ AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Indivíduos com 19 anos ou mais e diagnosticados com LMC devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia, preferencialmente com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial/acompanhamento. Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessário para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem decrescente - primeira linha maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - O mesilato de imatinibe (para uso em 1ª linha), além do dasatinibe e do nilotine, padronizados neste PCDT, são, hoje, adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por esses, aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Assim, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de outros medicamentos contra a LMC, observando o presente PCDT, que eles, livremente, padronizem, adquiram e



forneçam, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento, inclusive aqueles de 1ª linha terapêutica, compatíveis com o mesilato de imatinibe, seja o hospital público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos se encontram no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA-SUS, e são autorizados por Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade - APAC para a quimioterapia da LMC do adulto:

Condição: LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO

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



12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE- TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

REFERÊNCIAS

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2016;91(2):252-65.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa biênio 2016-2017 - Incidência de câncer no Brasil 2016 [Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>].
3. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50.
4. Sokal J, Cox E, Baccarani M, Tura S, Gomez G, Robertson J, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-99.
5. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan N, Baccarani M, Kluijn-Nelemans J, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1998;90(11):850-9.
6. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele 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.* 2011;118(3):686-92.
7. Baccarani (Project 4). Calculation of Relative Risk of CML Patients. https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro__and_sokal_score/index_eng.html: Leukemianet; 2017 [updated 26/10/2015].
8. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.
9. Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2015;29(5):999-1003.



10. Baccarani M, Druker BJ, Branford S, Kim DW, Pane F, Mongay L, et al. Long-term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study. *Int J Hematol.* 2014;99(5):616-24.
11. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, Pffirmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia.* 2017;31(11):2398-406.
12. Khan AM, Bixby DL. BCR-ABL inhibitors: updates in the management of patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Hematology.* 2014;19(5):249-58.
13. Hughes TP, Munhoz E, Aurelio Salvino M, Ong TC, Elhaddad A, Shortt J, et al. Nilotinib dose-optimization in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia in chronic phase: final results from ENEStxtnd. *Br J Haematol.* 2017;179(2):219-28.
14. National Comprehensive Cancer Network Foundation. NCCN Guidelines for Patients: Chronic Myeloid Leukemia. Fort Washington, USA: The National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2018.
15. Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelli G. Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. *Oncologist.* 2016;21(5):626-33.
16. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84.
17. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1038-42.
18. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica.* 2008;93(12):1792-6.
19. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood.* 2002;99(6):1928-37.
20. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(21):3472-9.



21. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009;113(25):6322-9.
22. The American Cancer Society medical and editorial content team. *Treating Chronic Myeloid Leukemia by Phase.*: The American Cancer Society; 2017 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/treating-by-phase.html>].
23. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour EJ, Noguera Gonzalez G, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer*. 2017;123(22):4391-402.
24. Negrin RS, Schiffer CA, Larson RA, Rosmarin AG. *Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase*. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2017 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-accelerated-phase>].
25. Negrin RS, Schiffer CA, Larson RA, Rosmarin AG. *Treatment of chronic myeloid leukemia in blast crisis* Waltham, MA: UpToDate Inc. ; 2016 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-blast-crisis>].
26. Mesilato de Imatinibe [package insert]. São Paulo, BR: EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.; 2015.
27. Sprycel (Dasatinibe) [package insert]. São Paulo, BR: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2016.
28. Tasigna (Nilotinibe) [package insert]. São Paulo, BR: Novartis Pharma Stein AG; 2015.
29. Hydrea (Hidroxiureia) [package insert]. São Paulo, BR: Corden Pharma Latina S.p.A; 2015.
30. Roferon-A (alfainterferona 2a) [package insert]. Rio de Janeiro, BR: La Roche Ltd; 2015.
31. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(9):984-1023.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Hidroxiureia

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

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

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

- diminuição temporária das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- melhora temporária da qualidade de vida.

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

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de hidroxiureia na gravidez; portanto, caso engravidar, devo avisar imediatamente o médico;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com hidroxiureia;
- a hidroxiureia é excretada no leite humano. Pelo o potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;
- efeitos adversos da hidroxiureia - depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia); estomatite, anorexia, náusea, vômitos, diarreia e constipação; erupções maculopapulares, eritema facial e periférico, ulceração da pele, hiperpigmentação, eritema, atrofia da pele e unhas, descamação, pápulas violáceas e alopecia em alguns pacientes após vários anos de terapia de manutenção diária (longa duração) com a hidroxiureia; câncer de pele tem sido raramente observado; letargia, raros casos de cefaleia, tontura, desorientação, alucinações e convulsões; elevação dos níveis séricos de ácido úrico, ureia e creatinina; Febre, calafrios, mal-estar, astenia e elevação de enzimas hepáticas; raramente pode ocorrer reações pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos, fibrose e dispneia).



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

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

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

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

() Sim () Não

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

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



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

alfa- Interferona

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

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

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

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

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

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

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

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

- efeitos adversos do interferona alfa - Sintomas gerais: a maioria dos pacientes apresenta sintomas semelhantes aos de gripe, tais como: fadiga, febre, calafrios, anorexia, mialgia, cefaleia, artralgias e sudorese. Estes sintomas são geralmente reduzidos ou eliminados pelo uso do paracetamol e tendem a diminuir com a continuação do tratamento,



embora esta possa levar à letargia, fraqueza e fadiga. Trato gastrointestinal: anorexia, náuseas, vômitos, alterações do paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dor abdominal leve a moderada, constipação, flatulência; foram relatados casos isolados de reativação de úlcera péptica e sangramento gastrointestinal sem risco de vida para o paciente; alterações das funções hepáticas, caracterizadas por elevação de transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e bilirrubina. Sistema nervoso: parestesia, tontura, vertigem, distúrbios visuais, diminuição da capacidade mental, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios de comportamento, como ansiedade e nervosismo, e distúrbios do sono; complicações raras incluem comportamento suicida, sonolência profunda, convulsões, coma, reações adversas cerebrovasculares, impotência transitória e retinopatia isquêmica. Sistemas cardiovascular e pulmonar: episódios de hipotensão e hipertensivos passageiros, edema, cianose, arritmias, palpitações e dor no peito; tosse e dispneia de caráter moderado raramente foram observadas. Pele, mucosas e anexos: reações cutâneas no local da administração, reagramento de herpes labial, exantema, prurido, ressecamento cutâneo e das mucosas, rinorreia, epistaxe e alopecia. Raramente observou-se diminuição da função renal, elevações dos níveis séricos de ureia, creatinina e ácido úrico. Pode ocorrer leucopenia transitória, trombocitopenia e anemia.

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

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

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

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

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:



Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

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



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Mesilato de Imatinibe

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

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

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

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

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

- o mesilato de imatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- o mesilato de imatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com mesilato de imatinibe;
- o mesilato de imatinibe é excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- efeitos adversos: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia, câibras musculares, artralgia, erupção cutânea, edemas superficiais periorbitários ou dos membros inferiores, alopecia, conjuntivite, hiperlacrimação, dispneia, epistaxe, neutropenia, trombocitopenia e anemia são frequentes. Raramente ocorrem derrame pleural, ascite, edema pulmonar e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial, desidratação, hiperuricemia, hipocalcemia, gota, hipofosfatemia, hipercalemia, hiponatremia, depressão, ansiedade, diminuição da libido,



confusão mental, hemorragia cerebral, síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, sonolência, enxaqueca, comprometimento da memória, edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, hemorragia vítrea, glaucoma, vertigem, zumbido, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, taquicardia, pericardite, tamponamento cardíaco, hematoma, hipertensão, hipotensão, rubor, extremidades frias, tromboembolismo, fibrose pulmonar, pneumonite intersticial, hemorragia gastrointestinal, melena, ascite, úlcera gástrica, gastrite, eructação, boca seca, colite, diverticulite, obstrução intestinal, pancreatite, icterícia, hepatite, hiperbilirrubinemia, insuficiência hepática, petéquias, sufusão, aumento da sudorese, urticária, onicoclase, reações de fotossensibilidade, púrpura, hipotricose, queilite, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele, psoríase, dermatite esfoliativa, erupções bolhosas, angioedema, erupção cutânea vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), dor ciática, rigidez articular e muscular, necrose avascular, osteonecrose de quadril, insuficiência renal, dor renal, polaciúria, hematúria, ginecomastia, edema escrotal, menorragia, dor no mamilo e disfunção sexual.

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

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

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

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

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

Local e Data:



Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

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



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Dasatinibe

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

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

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

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

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

- o dasatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;

- o dasatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com dasatinibe;

- o dasatinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.

- as seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao seu médico: dor no peito, dificuldade em respirar, tosse e desmaio; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios.

- efeitos adversos muito frequentes (afetam mais de 1 doente em cada 10): Infecções, incluindo infecção bacteriana, viral e fúngica; Coração e pulmões: falta de ar, tosse; Problemas digestivos: diarreia, náuseas e vômitos; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: erupção na pele, febre, inchaço em volta das mãos e dos pés, dores de cabeça, sensação de



cansaço ou fraqueza, hemorragia; Dor: dores musculares, dor abdominal (barriga); Os exames podem mostrar: baixo número de plaquetas, baixo de número de glóbulos brancos (neutropenia), anemia, líquido em volta dos pulmões.

- efeitos adversos frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 100): Infecções: pneumonia, infecção viral por herpes, infecção das vias respiratórias superiores, infecção grave do sangue ou dos tecidos (incluindo desfechos fatais); Coração e pulmões: palpitações, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção cardíaca, pressão arterial elevada, pressão sanguínea aumentada nas artérias que fornecem sangue aos pulmões; Problemas digestivos: perda do apetite, alteração do paladar, acúmulo de líquido no abdome, inflamação do cólon (intestinos), prisão de ventre, azia, ulceração na boca, gastrite; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: aumento de peso por retenção de líquidos, inchaço (edema) generalizado, perda de peso, sensação de formigamento, prurido, pele seca, acne, inflamação da pele, ruído persistente nos ouvidos, queda de cabelo, transpiração excessiva, alterações da visão (incluindo visão turva e visão distorcida), secura ocular, hematomas (manchas arroxeadas), depressão, insônia, vermelhidão, tonturas, sonolência; Dor: dor nas articulações, fraqueza muscular, dor no peito, dor em volta das mãos e dos pés, arrepios, rigidez nos músculos e nas articulações, espasmos musculares; Os exames podem mostrar: líquido em volta do coração, líquido nos pulmões, arritmia, neutropenia febril, alterações em todas as células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, níveis elevados de ácido úrico no sangue.

- efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 1.000): Coração e pulmões: ataque cardíaco (incluindo desfechos fatais), inflamação da membrana que reveste o coração (pericardite), ritmo cardíaco irregular, dor no peito por falta de fornecimento de sangue ao coração (angina), pressão arterial baixa, estreitamento das vias respiratórias que pode provocar dificuldades em respirar, asma; Problemas digestivos: inflamação do pâncreas, úlcera péptica, inflamação do tubo digestivo, abdome (barriga) inchado, fissura na pele do canal anal, dificuldade em engolir, inflamação da vesícula biliar, bloqueio dos ductos biliares; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: reações alérgicas, incluindo nódulos vermelhos e moles na pele (eritema nodoso), ansiedade, confusão, alterações do humor, diminuição do desejo sexual, desmaios, tremor, inflamação do olho que provoca vermelhidão ou dor, uma doença na pele caracterizada por placas vermelhas, moles e bem definidas, acompanhadas de febre de início rápido e elevação do número de células brancas no sangue (dermatose neutrofílica febril aguda), sensibilidade à luz, alteração na coloração da pele, inflamação do tecido subcutâneo, úlceras na pele, bolhas na pele, alterações nas unhas, alterações nos pés e mãos, insuficiência renal, aumento da frequência em urinar, aumento das mamas nos homens, menstruações irregulares, desconforto e



fraqueza geral, intolerância à temperatura; Dor: inflamação das veias que pode provocar vermelhidão, sensibilidade ao toque e inchaço, inflamação do tendão; Cérebro: perda de memória; Os exames podem mostrar: resultados anormais nos testes sanguíneos e possível diminuição da função dos rins, pela destruição rápida de células tumorais (síndrome de lise tumoral), níveis baixos de albumina no sangue, hemorragia no cérebro, atividade elétrica irregular do coração, aumento do coração, inflamação do fígado, presença de proteínas na urina, creatinafosfoquinase aumentada (uma enzima normalmente encontrada no coração, no cérebro e nos músculos esqueléticos).

- efeitos adversos raros (afetam 1 a 10 doentes em cada 10.000): Coração e pulmões: aumento do ventrículo direito no coração, inflamação do músculo do coração, conjunto de condições que resultam na interrupção do fornecimento de sangue ao músculo cardíaco (síndrome coronariana aguda); Problemas digestivos: obstrução do intestino; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: convulsões, inflamação do nervo ótico que pode provocar perda total ou parcial da visão, diminuição da visão, manchas azul-arroxeadas na pele; Cérebro: AVC (acidente cerebrovascular), episódio temporário de disfunção neurológica provocado por perda de fluxo sanguíneo, paralisia do nervo facial; Os exames podem mostrar: produção insuficiente de células vermelhas do sangue.

- outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: inflamação dos pulmões, alterações nos vasos sanguíneos que fornecem sangue aos pulmões e coágulos de sangue nos vasos sanguíneos (trombose).

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

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

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

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

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

Local e Data:



Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

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



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Nilotinibe

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

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

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

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

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

- o nilotinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica e de transformação, mas não em fase blástica;

- o nilotinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com nilotinibe;

- o nilotinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.

- as seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao seu médico: aumento de peso rápido, inchaço das mãos, tornozelos, pés ou face; dor no peito, pressão arterial elevada, ritmo cardíaco irregular, coloração azul nos lábios, língua ou pele; dificuldade em respirar, tosse, chiado no peito, inchaço dos pés ou pernas; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios; visão turva, perda de visão; dor abdominal, náuseas, obstipação, abdome distendido; pele e olhos amarelos, urina de cor escura; sede excessiva, elevado volume urinário, aumento do apetite com perda de peso,



cansaço; dor, desconforto, fraqueza ou cãibras nos músculos das pernas, úlceras nas pernas ou braços que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam, e mudanças visíveis de cor (azulada ou palidez) ou diminuição da temperatura afetando todo um membro (perna ou braço) ou sua extremidade (dedos dos pés e das mãos).

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

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

- efeitos adversos frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes): diarreia, vômitos, desconforto abdominal, desconforto gástrico após as refeições, flatulência, inchaço ou distensão do abdome; dor óssea, dor nas articulações, espasmos musculares, dor nas extremidades, dor nas costas, dor ou desconforto num lado do corpo; irritação, inchaço, secreção, prurido ou vermelhidão nos olhos, olhos secos; vermelhidão da pele, pele seca, acne, verrugas, diminuição da sensibilidade da pele; perda de apetite, alterações do paladar, aumento de peso; perda de cabelo; tontura, insônia, ansiedade; suores noturnos, sudorese excessiva; palpitações (sensação de batimento cardíaco rápido).

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

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



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

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

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

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

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

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

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



APÊNDICE METODOLÓGICO

A) Metodologia

Com a presença de cinco membros do Grupo Elaborador, sendo 3 especialistas e 2 metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida com base na Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 ³⁷, que define o roteiro para elaboração dos PCDT, definindo-se as seções do documento.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema do presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO (Figura A), para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Ao final dessa dinâmica, quatro questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (Quadro A).

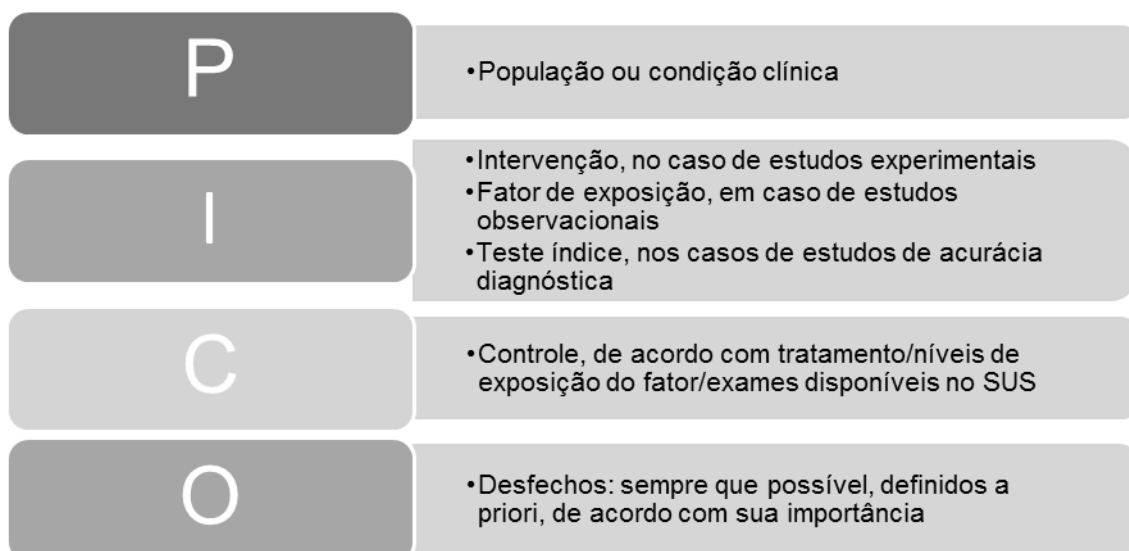


Figura A– definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo pico.

Quadro A – Questões de pesquisa elencadas

Número	Descrição	Seção
1	Qual a eficácia e segurança do dasatinibe e do nilotinibe como primeira linha de tratamento da LMC em adultos?	Tratamento
2	Qual o nível de resposta do nilotinibe e do dasatinibe, em relação ao imatinibe, estratificados por risco (SOKAL, Hasford ou Eurorisk)?	Tratamento
3	Qual a eficácia e segurança dos inibidores de tirosina quinases (imatinibe, dasatinibe e nilotinibe) como tratamento na fase de transformação da LMC em adultos?	Tratamento
4	Qual a acurácia diagnóstica dos exames FISH, RT-PCR (BCR-ABL), Cariotipagem e pesquisa de mutação na monitorização e no diagnóstico da LMC em adultos?	Diagnóstico

LMC: leucemia mieloide crônica.

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa



(recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida no PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas,



mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo do Anexo.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se a extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*³⁸, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane³⁹, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa⁴⁰ e os estudos de acurácia diagnóstica pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)*⁴¹. Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como alto risco de viés.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo do Anexo.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*)⁴², de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediaram as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação.

B) Questões de Pesquisa

Questão de pesquisa 1: Qual a eficácia e segurança do dasatinibe e do nilotinibe como primeira linha de tratamento da LMC em adultos?

1) Estratégia de busca



MEDLINE via Pubmed:

((("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Leukemia, Chronic Myeloid OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemia)) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "adult"[MeSH Terms] OR of age OR middle age))) AND (("Dasatinib"[Mesh] OR Sprycel OR BMS 354825) OR ("4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide" [Supplementary Concept] OR nilotinib OR Tassigna OR AMN107)) Filters: Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews

Total: 44 referências

Data do acesso: 09/02/2017

EMBASE:

('chronic myeloid leukemia'/mj) OR ('leukemia'/mj AND myelogenous AND chronic AND [embase]/lim) OR (chronic AND myelocytic AND 'leukemia'/mj AND [embase]/lim)

AND

['dasatinib'/mj AND [embase]/lim) OR ('sprycel'/mj AND [embase]/lim) OR (bms AND 354825 AND [embase]/lim)] OR [('nilotinib'/mj AND [embase]/lim) OR ('tassigna'/mj AND [embase]/lim) OR ('amn107'/mj AND [embase]/lim)]

AND

([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Total= 145 referências

Data do acesso: 06/03/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 189 referências (44 no MEDLINE e 145 no Embase). Destas, 14 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e setenta e cinco referências foram triadas por meio da leitura de título e



resumos, das quais 33 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

As citações potencialmente elegíveis foram agrupadas de acordo com desenho de estudo e molécula avaliada. Treze citações representaram estudos avaliando a eficácia e segurança de ambas as moléculas, Dasatinibe e Nilotinibe, sendo dois estudos primários e 11 revisões sistemáticas. Das revisões sistemáticas, 10 foram excluídas devido às seguintes razões: as revisões publicadas por dois estudos foram excluídas por avaliarem os desfechos mediante agrupamento de todas as moléculas de inibidores da tirosina quinase na meta-análise. As revisões publicadas por dois estudos foram excluídas por considerarem estudos que incluíram populações resistentes ao imatinibe. Ainda, seis citações correspondentes a quatro revisões sistemáticas e meta-análises de comparações indiretas foram excluídas por terem gerado as estimativas de efeito com base apenas nos estudos centrais que avaliaram cada molécula *versus* imatinibe. Desta forma, foi incluída apenas a revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta publicada por Firwana et al. em 2015⁴³, por considerar os estudos centrais e demais estudos abordando a mesma questão de pesquisa. Dos estudos primários que compararam diretamente várias moléculas de inibidores da tirosina quinase, um estudo publicado foi excluído por apresentar os resultados por classe, sem especificar o tipo de molécula. O estudo conduzido por Hu et al. foi incluído⁴⁴, apesar de ter sido publicado apenas como resumo apresentado em congresso.

Em relação aos estudos avaliando eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de primeira linha, uma revisão sistemática não foi incluída por estar publicada em chinês. Três citações foram excluídas por se tratarem de análises de subgrupos de estudos elegíveis. Quatro publicações referentes ao estudo DASISION foram incluídas⁴⁵⁻⁴⁸. Adicionalmente, foram quatro estudos primários foram consideradas elegíveis⁴⁹⁻⁵² sendo que um deles⁵², publicado em chinês, teve seus dados extraídos apenas do resumo.

Em relação aos estudos avaliando eficácia e segurança do nilotinibe como tratamento de primeira linha, três citações foram excluídas por se tratarem de análises de subgrupos de estudos elegíveis. Uma revisão descrevendo o estudo ENESTnd também foi excluída. Adicionalmente, um resumo apresentado em congresso foi excluído por avaliar a manutenção de resposta molecular após descontinuação do nilotinibe em pacientes que receberam previamente imatinibe ou nilotinibe, sem apresentar os resultados do tratamento de primeira linha. Três publicações referentes a um estudo original avaliando nilotinibe como primeira linha de tratamento foram incluídas⁵³⁻⁵⁵, além de um estudo de fase II⁵⁶.



Em relação aos estudos avaliando eficácia e segurança do nilotinibe como tratamento de primeira linha, três citações foram excluídas por se tratarem de análises de subgrupos de estudos elegíveis. Uma revisão descrevendo o estudo ENESTnd também foi excluída. Adicionalmente, um resumo apresentado em congresso foi excluído por avaliar a manutenção de resposta molecular após descontinuação do nilotinibe em pacientes que receberam previamente imatinibe ou nilotinibe, sem apresentar os resultados do tratamento de primeira linha. Três publicações referentes a um estudo original avaliando nilotinibe como primeira linha de tratamento foram incluídas⁵³⁻⁵⁵, além de um estudo de fase II⁵⁶.

Durante a seleção de estudos elegíveis para a Questão 2 envolvendo pacientes com LMC em adultos, encontramos mais um estudo observacional comparando diretamente nilotinibe e dasatinibe que foi posteriormente incluído⁵⁷. Ao final, quinze publicações referentes a dez estudos foram incluídas⁴³⁻⁵⁷.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos serão apresentados de acordo com o tipo de comparação. A descrição sumária dos estudos que comparam diretamente dasatinibe e nilotinibe encontra-se na tabela A. As características dos pacientes incluídos encontram-se na tabela B e os dados de desfechos na tabela C.

A tabela D apresenta a descrição sumária da revisão sistemática com meta-análise em rede para as comparações mistas entre dasatinibe e nilotinibe. As características dos pacientes deste estudo encontram-se na tabela E. A tabela F apresenta os dados de desfechos.

A tabela G apresenta as descrições sumárias dos estudos que avaliaram a eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de primeira linha. A tabela H apresenta as características desses estudos. A tabela I apresenta os dados de desfechos de eficácia enquanto a tabela J apresenta os dados de segurança;

A Tabela K apresenta as descrições sumárias dos estudos que avaliaram a eficácia e segurança do nilotinibe como tratamento de primeira linha. A Tabela L apresenta as características desses estudos, a tabela M apresenta os dados de desfechos de eficácia e a tabela N os dados de segurança.



Tabela A – Características dos estudos de comparação direta entre dasatinibe e nilotinibe.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Hu et al. 2016 ⁴⁴	Estudo comparativo não randomizado (não é possível inferir sobre a natureza prospectiva ou retrospectiva das análises)	Avaliar os desfechos de sobrevida em pacientes adultos com LMC e resposta MR _{4,5} sustentada ≤2 anos tratados com diferentes moléculas de iTQ (imatinibe 400mg, imatinibe 800mg, nilotinibe, dasatinibe, posatinibe)	Pacientes com LMC em resposta MR _{4,5} sustentada ≤2 anos tratados com diferentes moléculas de iTQ	Nilotinibe	Dasatinibe	Alto: resumo de congresso, com ausência de informações importantes para julgamento
Jabbour et al. 2012 ⁵⁷	Estudo observacional de coorte (análise de banco de dados de estudos observacionais prospectivos consecutivos e ECRs conduzidos em uma instituição de referência)	Avaliar respostas molecular e citogenética em curto prazo e seu impacto na sobrevida de pacientes tratados com diferentes moléculas de iTQ (imatinibe 400mg, imatinibe 800mg, nilotinibe e dasatinibe)	Pacientes com LMC em fase crônica, tratados com diferentes moléculas de iTQ	Nilotinibe 400mg 2x/dia	Dasatinibe 100mg 1x/dia	Alto: estudo comparativo não randomizado

LMC: leucemia mieloide crônica; MR_{4,5}: resposta molecular decréscimo de 4,5 log; iTQ: inibidores da tirosino-quinase; mg: miligramas.

Tabela B – Características dos pacientes dos estudos de comparação direta entre dasatinibe e nilotinibe.

Autor, ano	N Nilotinibe	N Dasatinibe	Idade Nilotinibe	Idade Dasatinibe	% sexo masculino Nilotinibe	% sexo masculino Dasatinibe	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação	Tempo de seguimento
Hu et al. 2016	121	113	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	106,9 meses (17-177,9) (toda a coorte)
Jabbour et al. 2012	105	102	50 (17-86)	48 (18-82)	58% (toda a coorte)		NR	NR	NR	Nilotinibe: 30 meses (3-77); Dasatinibe: 36 meses (2-73)

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela C – Desfechos de eficácia dos estudos de comparação direta entre dasatinibe e nilotinibe.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida Nilotinibe	Mortalidade/Sobrevida Dasatinibe	p para comparação	Resposta Nilotinibe	Resposta Dasatinibe	p para comparação	Tempo até resposta
Hu et al. 2016	NR	NR	NA	Incidência de resposta MR4,5 sustentada: 75/121 (62)	Incidência de resposta MR4,5 sustentada: 73/113 (65)	NR	Resposta MR4,5 sustentada (toda a coorte): 17,6 meses (2,7-107,8)
Jabbour et al. 2012	SLE em 3 anos: Pacientes com RCC aos 3 meses: 79/83 (97) Pacientes com RCP aos 3 meses: 12/13 (92) Pacientes com RCMe aos 3 meses: 3/4 (67)	SLE em 3 anos: Pacientes com RCC aos 3 meses: 78/79 (99) Pacientes com RCP aos 3 meses: 13/14 (91) Pacientes com RCMe aos 3 meses: 5/6 (75)	SLE em 3 anos: RCC: p=0,706 RCP: p=0,832 RCMe: p=0,749	Em 3 meses: RCM: 97% PCR≤1%: 82%	Em 3 meses: RCM: 95% PCR≤1%: 79%	NR	NR
	SG em 3 anos: Pacientes com RCC aos 3 meses: 74/83 (99) Pacientes com RCP aos 3 meses: 12/12 (100) Pacientes com RCMe aos 3 meses: 3/3 (100)	SG em 3 anos: Pacientes com RCC aos 3 meses: 78/79 (98) Pacientes com RCP aos 3 meses: 13/13 (100) Pacientes com RCMe aos 3 meses: 5/5 (100)	SG em 3 anos: RCC: p=0,665 RCP: p=0,565 RCMe: p=0,759	Em qualquer momento: RCP: 2% RCC: 88% RMM: 83% RMC: 63%	Em qualquer momento: RCP: 2% RCC: 90% RMM: 81% RMC: 64%	NR	NR

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; MR4,5: resposta molecular decréscimo 4,5 log; NR: não reportado; NA: não se aplica; SLE: sobrevida livre de eventos; RCC: resposta citogenética completa; RCP: resposta citogenética parcial; RCMe: resposta citogenética menor; SG: sobrevida global; RCM: resposta citogenética maior; PCR: reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction*); RMM: resposta molecular maior; RMC: resposta molecular completa. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N(%).



Tabela D – Características da revisão sistemática com meta-análise em rede para comparações indiretas entre dasatinibe e nilotinibe.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	N de estudos e total da população (nilotinibe + imatinibe)	N de estudos e total da população (dasatinibe + imatinibe)	Detalhes da intervenção (nilotinibe)	Detalhes da intervenção (dasatinibe)	Risco de viés
Firwana et al. 2016 ⁴³	RS e MA em rede de comparações mistas de ECR	Sumarizar as evidências de eficácia dos iTQ em pacientes recém diagnosticados com LMC, comparando a segunda geração dos iTQ, diretamente e indiretamente, tendo como referência a comparação de cada molécula com o imatinibe	Estudos que incluíram pacientes adultos recém-diagnosticados com LMC tratados com imatinibe, dasatinibe, nilotinibe ou ponatinibe como primeira linha	5 publicações referentes ao estudo ENESTnd (n=846)	6 publicações referentes ao estudo DASISION (n=519) 2 publicações referentes ao estudo S0325 (n=246) 1 estudo primário em Chinês (n=37) Total 802 participantes	Nilotinibe 300mg 2x/dia Nilotinibe 400mg 2x/dia	Dasatinibe 100mg 1x/dia	Baixo

N: número de estudos; n: número de pacientes; RS: revisão sistemática; MA: meta-análise; ECR: ensaio clínico randomizado; iTQ: inibidores da tirosino-quinase; LMC: leucemia mielóide crônica; mg: miligrama.

Tabela E – Características dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise em rede.

Autor, ano	Idade Nilotinibe	Idade Dasatinibe	% sexo masculino Nilotinibe	% sexo masculino Dasatinibe	Tempo de seguimento
Firwana et al. 2016	Mediana 47 anos	Varição da mediana 44-46 anos	56%	Varição 56-77%	5 anos para ambos os tratamentos

Tabela F – Desfechos de eficácia da revisão sistemática com meta-análise em rede para as comparações indiretas entre dasatinibe e nilotinibe.

Autor, ano	Diferença absoluta das proporções e IC95% (nilotinibe 300mg versus dasatinibe)	p para comparação	Diferença absoluta das proporções e IC95% (nilotinibe 400mg versus dasatinibe)	p para comparação
Firwana et al. 2016 ²	RMM em 60 meses: 0,21 (-0,32; 0,74) RMM4,5 em 60 meses: 0,57 (0,07; 1,06) SLP em 60 meses: 0,20 (-0,69; 1,09) SG em 60 meses: 0,90 (0,01; 1,81)	RMM em 60 meses: p=NS RMM4,5 em 60 meses: p<0,05 SLP em 60 meses: p=NS SG em 60 meses: p<0,05	RMM em 60 meses: 0,21 (-0,32; 0,74) RMM4,5 em 60 meses: 0,52 (0,02; 1,02) SLP em 60 meses: 1,56 (0,54; 2,68) SG em 60 meses: 0,67 (-0,28; 1,64)	RMM em 60 meses: p=NS RMM4,5 em 60 meses: p<0,05 SLP em 60 meses: p<0,05 SG em 60 meses: p=NS

IC95%: Intervalos de Credibilidade de 95%; RMM: resposta molecular maior; RMM4,5: resposta molecular maior decréscimo 4,5 log; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; NS: não significante. Os resultados apresentados referem-se às estimativas de comparação do nilotinibe versus dasatinibe com base em comparações indiretas.



Tabela G – Características dos estudos que avaliaram eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de primeira linha.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
DASISION, 2010 ⁴⁵⁻⁴⁸	ECR fase III, multicêntrico (108 centros), internacional, estratificado por categoria de risco Hasford	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe vs imatinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com LMC em fase crônica	Pacientes com LMC Ph+ em fase crônica diagnosticada em até 3 meses antes da inclusão no estudo, virgens de tratamento (permitido uso prévio de anagrelida ou hidroxiureia)	Dasatinibe 100mg VO 1x/dia	Imatinibe 400mg VO 1x/dia	Moderado-baixo: estudo aberto, aparentemente sem outras limitações metodológicas
Cortes et al. 2010 ⁴⁹	ECR fase II	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe 1x/dia ou 2x/dia como terapia de primeira linha de pacientes com LMC em fase crônica	Pacientes com LMC em fase crônica diagnosticada em até 6 meses antes de iniciar o tratamento do estudo	Dasatinibe 100mg 1x/dia	Dasatinibe 50mg 2x/dia	Alto: não há descrição da geração da lista de randomização e do sigilo da alocação, estudo aberto e com grande proporção de exclusões pós-randomização
Hjorth-Hansen et al. 2015 ⁵⁰	ECR fase II, multicêntrico (10 centros), internacional (países nórdicos)	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe vs imatinibe em pacientes com LMC em fase crônica	Pacientes com LMC Ph+ em fase crônica diagnosticada em até 3 meses antes da inclusão no estudo, sem uso prévio de iTQs. Permitido uso prévio de hidroxiureia por até 60 dias	Dasatinibe 100mg 1x/dia	Imatinibe 400mg 1x/dia	Alto: não há descrição da geração da lista de randomização e do sigilo da alocação, estudo aberto
Radich et al. 2012 ⁵¹	ECR, estratificado por categoria de risco Hasford	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de primeira linha de pacientes com LMC	Pacientes com LMC diagnosticados em até 6 meses antes do estudo	Dasatinibe 100mg 1x/dia	Imatinibe 400mg	Alto: não há descrição da geração da lista de randomização e do sigilo da alocação, estudo aberto
Zhou et al. 2013 ⁵²	ECR	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe vs imatinibe em pacientes com LMC em fase crônica	Pacientes com diagnóstico novo de LMC em fase crônica	Dasatinibe 100mg 1x/dia	Imatinibe 400mg 1x/dia	Incerto: sem informações suficientes para avaliação

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; LMC: Leucemia mieloide crônica; Ph+: cromossomo Filadelfia positivo; mg: miligrama; VO: Via oral; iTQs: Inibidores da tirosino-quinase.



Tabela H– Características dos pacientes incluídos nos estudos que avaliaram eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de primeira linha.

Autor, ano	N Dasa	N Imatinibe	Idade Dasa	Idade Imatinibe	Sexo masculino Dasa	Sexo masculino Imatinibe	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
DASISOIN (Kantarjian et al. 2010)							Dasa: 14 meses (0,03-24,1) Imatinibe: 14,3 meses (0,3-25,8)	Dasa: 40/258 (15,5) Imatinibe: 48/258 (18,6) 3 pacientes não receberam a medicação alocada	EA relacionado à medicação (13 vs. 11) EA não relacionado à medicação (3 vs. 1) Progressão da doença (11 vs. 14) Falha do tratamento (6 vs. 10)	12 meses
DASISOIN (Kantarjian et al. 2012)							NR	Dasa: 59/258 (23) Imatinibe: 64/258 (25)	EA relacionado à medicação (18 vs. 12) EA não relacionado à medicação (5 vs. 1) Progressão da doença (14 vs. 17) Falha do tratamento (8 vs. 11) Outros (14 vs. 23)	24 meses
DASISION (Jabbour et al. 2014)	259	260	46 (18-84)	49 (18-78)	144/259 (56)	163/260 (63)	Dasa: 36,8 meses (0,03-49,7) Imatinibe: 36,8 meses (0,3-49,7)	Dasa: 75/258 (29) Imatinibe: 79/258 (31)	EA relacionado à medicação (27 vs. 16) EA não relacionado à medicação (6 vs. 2) Progressão da doença (17 vs. 18) Falha do tratamento (8 vs. 12) Outros (17 vs. 27)	36 meses
DASISION (Cortes et al. 2016)							NR	Dasa: 100/258 (49) Imatinibe: 96/259 (47)	EA não relacionado à medicação (12 vs. 4) Progressão da doença ou falha do tratamento (28 vs. 36) Intolerância (42 vs. 17) Outros (18 vs. 38)	5 anos
Cortes et al. 2010	31	31	46 (18-70)	47 (22-76)	NR	NR	NR	12/62 (19,3) em ambos os grupos	Motivos pessoais (1); foram seguidos por tempo <3 meses (11)	24 meses (1-39)
Hjorth-Hansen et al. 2015	22	24	53 (29-71)	53 (38-78)	7/22 (32)	15/24 (62,5)	NR	Dasa: 8/22 (36) Imatinibe: 7/24 (29)	EA relacionado à medicação (5 vs 3); Outros (3 vs 4)	36 meses
Radich et al. 2012	123	123	47 (18-90)	47 (18-90)	74/123 (60)	72/123 (59)	NR	Dasa: 45/123 (36,6) Imatinibe: 32/123 (26)	NR	36 meses
Zhou et al. 2013	18	19	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	38 meses

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; Dasa: Dasatinibe; EA: Evento Adverso; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela 3 – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram dasatinibe como tratamento de primeira linha.

Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida Dasa	Mortalidade ou Sobrevida Imatinibe	HR ou p para comparação	Resposta Dasa, n/N (%)	Resposta Imatinibe, n/N (%)	HR ou p para comparação	Tempo até resposta Dasa	Tempo até resposta Imatinibe
DASISOIN (Kantarjian et al. 2010) Seguimento 12 meses	SG em 12 meses: 251/260 (97) SLP em 12 meses: 248/260 (96)	SG em 12 meses: 257/260 (99) SLP em 12 meses: 252/260 (97)	NR	RCC em 3 meses: 139/259 (54) RCC em 6 meses: 189/259 (73) RCC em 9 meses: 202/259 (78) RCC confirmada em 12 meses: 199/259 (77); IC 95% 71-82 RCC em 12 meses: 216/259 (83); IC 95% 78-88 RCC observada em pelo menos uma avaliação até 12 meses: 21/259 (83) RMM em 3 meses: 20/259 (8) RMM em 6 meses: 69/259 (27) RMM em 9 meses: 101/259 (39) RMM em 12 meses: 119/258 (46); IC 95% 40-52 RMM observada em pelo menos uma avaliação até 12 meses: 135/258 (52); IC95% 46-58 Progressão para fase de transformação ou blástica: 5/259 (1,9)	RCC em 3 meses: 80/260 (31) RCC em 6 meses: 153/260 (59) RCC em 9 meses: 173/269 (67) RCC confirmada em 12 meses: 172/260 (66); IC95% 60-72 RCC em 12 meses: 186/260 (72); IC95% 66-77 RCC observada em pelo menos uma avaliação até 12 meses: 187/259 (72) RMM em 3 meses: 1/260 (0,4) RMM em 6 meses: 10/260 (8) RMM em 9 meses: 47/260 (18) RMM em 12 meses: 73/260 (28); IC95% 23-34 RMM observada em pelo menos uma avaliação até 12 meses: 88/260 (34); IC95% 28-40 Progressão para fase de transformação ou blástica: 9/260 (3,5)	RCC confirmada em 12 meses: p=0,007 RCC em 12 meses: p=0,001 RCC em pelo menos uma avaliação: p=0,001 RMM em 12 meses: p<0,001 RMM em pelo menos uma avaliação: p<0,001	HR para atingir RCC=1,5; p<0,001 HR para atingir RMM=2,0; p<0,001	
DASISOIN (Kantarjian et al. 2012) Seguimento 24 meses	SLP em 24 meses: 242/260 (93,7) SG em 24 meses: 246/260 (95,3)	SLP em 24 meses: 92,1% SG em 24 meses: 95,2%	NR	RCC em 24 meses: 223/259 (86); IC95% 81-90 RCC confirmada em 24 meses: 208/259 (80); IC95% 75-85 RMM: 165/259 (64); IC95% 58-70 Redução de BCR-ABL para ≤0,0032% (4,5 log): 44/259 (17); IC95% 13-22 Conversão para fase de transformação ou blástica: 6/259 (2,3)	RCC em 24 meses: 213/260 (82); IC95% 77-86 RCC confirmada em 24 meses: 193/260 (74); IC95% 68-79 RMM: 120/260 (46); IC95% 40-52 Redução de BCR-ABL para ≤0,0032% (4,5 log): 22/260 (8); IC95% 5-13 Conversão para fase de transformação ou blástica: 13/260 (5)	NR	Até RCC: 3,2 meses	Até RCC: 6 meses



Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida Dasa	Mortalidade ou Sobrevida Imatinibe	HR ou p para comparação	Resposta Dasa, n/N (%)	Resposta Imatinibe, n/N (%)	HR ou p para comparação	Tempo até resposta Dasa	Tempo até resposta Imatinibe
DASISION (Jabbour et al. 2014) Seguimento 36 meses	Mortalidade em 36 meses: 17/259 (6,5) SLP em 36 meses: 235/259 (91) Sobrevida sem transformação para AP/BP: 244/259 (94,1)	Mortalidade em 36 meses: 20/260 (7,7) SLP em 36 meses: 236 (90,9) Sobrevida sem transformação para AP/BP: 243/260 (93,5)	NR	RCC observada em pelo menos uma avaliação em até 36 meses: 225/259 (87) RMM em 36 meses: 178/259 (69)	RCC observada em pelo menos uma avaliação em até 36 meses: 215/260 (83) RMM em 36 meses: 143/260 (55)	RCC observada em pelo menos uma avaliação: p=0,23 HR para RMM: 1,2; p<0,001	Até 3,1 meses (IC95% 3-3,1)	Até 5,8 meses (IC95% 5,6-6,0)
DASISION (Cortes et al. 2016) Seguimento 5 anos	SG em 5 anos: 235/259 (91) Mortalidade relacionada à LMC em 5 anos: 9/259 (3,4) SLP em 5 anos: 220/260 (85)	SG em 5 anos: 234/260 (90) Mortalidade relacionada à LMC em 5 anos: 17/260 (6,5) SLP em 5 anos: 223/260 (86)	SG: HR 1,01 (IC95% 0,58-1,73) Mortalidade relacionada à LMC: HR 0,53 (IC95% 0,24-1,19; p=0,1192) SLP: HR 1,06 (IC95% 0,68-1,66)	RMM cumulativa em 5 anos: 196/259 (76) RMM em 5 anos: 200/259 (52) RCC confirmada em 5 anos: 72/259 (28) BRC1/ABL ≤10% em 3 meses: 217/259 (84) Progressão para fase de transformação ou blástica: 12/259 (4,6)	RMM cumulativa em 5 anos: 166/260 (64) RMM em 5 anos: 127/260 (49) RCC confirmada em 5 anos: 67/260 (26) BRC1/ABL ≤10% em 3 meses: 166/260 (64) Progressão para fase de transformação ou blástica: 19/260 (7,3)	RMM cumulativa em 5 anos: p=0,002	NR	NR
Cortes et al. 2010	Resultados agregados para ambos os grupos: SLP em 24 meses: 54/62 (88) Mortalidade em 24 meses: 0/50 (0)			NR	RCC em 6 meses: 92% RCC em 12 meses: 100% RCC em 18 meses: 94% RMM em 6 meses: 62% RMM em 12 meses: 71% RMM em 18 meses: 82%	RCC em 6 meses: 96% RCC em 12 meses: 95% RCC em 18 meses: 83% RMM em 6 meses: 60% RMM em 12 meses: 71% RMM em 18 meses: 76%	NR	Resultados agregados para ambos os grupos: Até RCC: 3 meses (3-9) Até RMM: 6 meses (3-18)
Resultados agregados para ambos os grupos:								



Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida Dasa	Mortalidade ou Sobrevida Imatinibe	HR ou p para comparação	Resposta Dasa, n/N (%)	Resposta Imatinibe, n/N (%)	HR ou p para comparação	Tempo até resposta Dasa	Tempo até resposta Imatinibe
					RCM em 3 meses: 48/50 (96)			
					RCM em 6 meses: 48/49 (98)			
					RCM em 12 meses: 41/42 (98)			
					RCM em 18 meses: 32/35 (91)			
					RCM em 24 meses: 27/31 (87)			
					RCM em 30 meses: 19/23 (83)			
					RCC em 3 meses: 41/50 (82)			
					RCC em 6 meses: 46/49 (94)			
					RCC em 12 meses: 41/42 (98)			
					RCC em 18 meses: 31/35 (89)			
					RCC em 24 meses: 26/31 (84)			
					RCC em 30 meses: 19/23 (83)			
					RMM em 3 meses: 12/50 (24)			
					RMM em 6 meses: 31/49 (63)			
					RMM em 12 meses: 29/42 (71)			
					RMM em 18 meses: 27/34 (79)			
					RMM em 24 meses: 27/31 (87)			
					RMM em 30 meses: 17/21 (81)			
					RMC em 3 meses: 0/50 (0)			
					RMC em 6 meses: 0/49 (0)			
					RMC em 12 meses: 3/42 (7)			
					RMC em 18 meses: 2/34 (6)			
					RMC em 24 meses: 18/31 (6)			
					RMC em 30 meses: 0/21 (0)			



Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida Dasa	Mortalidade ou Sobrevida Imatinibe	HR ou p para comparação	Resposta Dasa, n/N (%)	Resposta Imatinibe, n/N (%)	HR ou p para comparação	Tempo até resposta Dasa	Tempo até resposta Imatinibe
Hjorth-Hansen et al. 2015	Mortalidade em 36 meses: 0	Mortalidade em 36 meses: 1/24 (4)	NR	RCC em 3 meses: 14/17 (82) RCC em 6 meses: 17/19 (89) RCC em 12 meses: 20/20 (100) RMM em 3 meses: 8/22 (36) RMM em 6 meses: 13/22 (68) RMM em 12 meses: 17/21 (81) RMM em 18 meses: 16/22 (73) RMM em 36 meses: 13/21 (61) Progressão para fase blástica: 0 BCR-ABL1 ≤10% em 3 meses: 21/22 (95)	RCC em 3 meses: 8/18 (42) RCC em 6 meses: 15/17(88) RCC em 12 meses: 21/22 (95) RMM em 3 meses: 2/24 (8) RMM em 6 meses: 4/24 (17) RMM em 12 meses: 11/24 (46) RMM em 18 meses: 15/23 (65) RMM em 36 meses: 5/23 (21) Progressão para fase blástica: 1/24 (4,1) BCR-ABL1 ≤10% em 3 meses: 17/24 (71)	RCC em 3 meses: p=0,02 RCC em 6 meses: p=0,91 RCC em 12 meses: p=0,33 RMM 3 meses: p=0,02 RM 12 meses: p=0,02 RMM 36 meses: p<0,05 RMM 18 meses: p=NS	NR	NR
Radich et al. 2012	Mortalidade: 7/123 (5,7) SG em 3 anos: 97% (IC95 91%-99%) SLP em 3 anos: 93% (IC95% 86%-96%) SLR em 3 anos: 91% (IC95% 82%-95%) Recorrência de RHC: 6/123 (5)	Mortalidade: 4/123 (3,6) SG em 3 anos: 97% (IC95% 90%-99%) SLP em 3 anos: 90% (IC95% 82%-95%) SLR em 3 anos: 88% (IC95% 78%-94%) Recorrência de RHC: 9/123 (7,3)	NR	RHC confirmada: 100/123 (81); IC95% 73-88 RHC: 107/123 (87); IC95% 80-92 RCC: 59/70 (84); IC95% 74-92 RM3 em 1 ano: 58/99 (59); IC95% 48-68 RM4 em 1 ano: 27/99 (27); IC95% 19-37 RM4,5 em 1 ano: 21/99 (21); IC95%: 14-31	RHC confirmada: 101/123 (82); IC95%: 74-88 RHC: 113/123 (87); IC95% 86-96 RCC: 42/61 (69); IC95% 56-80 RM3 em 1 ano: 40/91 (44); IC95% 34-55 RM4 em 1 ano: 19/91 (21); IC95% 13-31 RM4,5 em 1 ano: 14/91 (15); IC95% 9-24	RHC confirmada: p=1,0 RHC: p=0,30 RCC: p=0,04 RM3 em 1 ano: p=0,059 RM4 em 1 ano: p=0,32 RM4,5 em 1 ano: p=0,35	NR	NR
Zhou et al. 2013	NR	NR	NR	RCC em 12 meses: 89% Incidência cumulativa de RCC em 36 meses: 89% RMM em 18 meses: 76% Incidência cumulativa de RMM em 36 meses: 82%	RCC em 12 meses: 68% Incidência cumulativa de RCC em 36 meses: 89% RMM em 18 meses: 37% Incidência cumulativa de RMM em 36 meses: 68%	RCC em 12 meses: p=0,232 RMM em 18 meses: p=0,017 Incidência cumulativa de RMM em 36 meses: p=0,694	Até RCC: 3 meses	Até RCC: 6 meses Até RMM: 14 meses Até RMM: 34 meses



Dasa: Dasatinibe; HR: *Hazard Ratio*; N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão; NR: não reportado; RCC: Resposta citogenética completa; RMM: Resposta molecular maior; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; LMC: Leucemia mielóide crônica; RMM: Resposta molecular maior; RCM: Resposta citogenética maior; SLR: Sobrevida livre de recorrência; RHC: Resposta hematológica completa; RM3: Resposta Molecular com 3log de redução de BCR-ABL; RM4: Resposta Molecular com 4log de redução de BCR-ABL; RM4,5: Resposta Molecular com 4,5log de redução de BCR-ABL. Quando não especificado, dados foram apresentados como mediana em meses (mínimo-máximo) ou n/N (%).

Tabela J – Eventos adversos apresentados nos estudos que avaliaram dasatinibe como tratamento de primeira linha.

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano									
	DASISION (12, 24 meses e 5 anos)		Cortes et al. 2010		Hjorth-Hansen et al. 2015		Radich et al. 2012		Zhou et al. 2013	
	Dasatinibe 100mg	Imatinibe 400mg	Dasatinibe 100mg 1x/dia	Dasatinibe 50mg 2x/dia	Dasatinibe 100mg	Imatinibe 400mg	Dasatinibe 100mg	Imatinibe 400mg	Dasatinibe 100mg*	Imatinibe 400mg**
Abcesso perianal	NR	NR	NR	NR	0	2/24 (8)	NR	NR	NR	NR
Alopécia	NR	NR	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia	12 meses: 26/258 (10) 5 anos: 33/258 (13)	12 meses: 18/258 (7) 5 anos: 23/258 (9)	2/31 (6)	3/31 (9,6)	0	0	12/122 (10)	5/123(4)	NR	NR
Anorexia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	NR	NR
Cefaleia	12 meses: 0	12 meses: 0	2/31 (6)	0	NR	NR	3/122 (2)	3/123 (2)	NR	NR
Colecistite	NR	NR	NR	NR	0	1/24 (4)			NR	NR
Derrame pericárdico	NR	NR	NR	NR	1/22 (5)	0	0	3/122 (2)	NR	NR
Derrame Pleural	24 meses: 2/258 (1) 5 anos: 72/258 (28)	24 meses: 0 5 anos: 2/258 (0,8)	1/31 (3)	0	2/22 (9)	0	3/122 (2)	1/123 (1)	NR	NR
Diarreia	12 meses: 1/258 (<1)	12 meses: 1/258 (<1)	1/31 (3)	0	NR	NR	6/122 (5)	2/123 (2)	NR	NR
Dispneia	NR	NR	2/31 (6)	1/31 (3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor musculoesquelética/Artralgia	12 meses: 0	12 meses: 1/258 (<1)	2/31 (6)	2/31 (6)	NR	NR	3/122 (2)	2/123 (2)	NR	NR
Edema generalizado	NR	NR	0	0	NR	NR	1/122 (1)	3/123(2)	NR	NR
Edema superficial	24 meses: 0	24 meses: 1/258 (<1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Elevação de enzimas hepáticas	NR	NR	0	0	0	1/24 (4)	NR	NR	NR	NR
Fadiga	12 meses: 1/258 (<1) 24 meses: 1/258 (<1)	12 meses: 0 24 meses: 0	4/31 (13)	0	NR	NR	1/122 (1)	1/123 (1)	NR	NR
Febre	NR	NR	NR	NR	1/22 (5)	0	NR	NR	NR	NR
Hipoalbuminemia	NR	NR	NR	NR	0	1/24 (4)	NR	NR	NR	NR



Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano									
	DASISION (12, 24 meses e 5 anos)		Cortes et al. 2010		Hjorth-Hansen et al. 2015		Radich et al. 2012		Zhou et al. 2013	
	Dasatinibe 100mg	Imatinibe 400mg	Dasatinibe 100mg 1x/dia	Dasatinibe 50mg 2x/dia	Dasatinibe 100mg	Imatinibe 400mg	Dasatinibe 100mg	Imatinibe 400mg	Dasatinibe 100mg*	Imatinibe 400mg**
Hipocalemia	NR	NR	0	1/31 (3)	0	3/24 (13)	NR	NR	NR	NR
Infarto do miocárdio	NR	NR	NR	NR	1/22 (5)	0	NR	NR	NR	NR
Inflamação muscular	12 meses: 0	12 meses: 1/258 (<1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Mialgia	12 meses: 0	12 meses: 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Náusea	12 meses: 0	12 meses: 0	0	0	0	1/24 (4)	0	1/123 (1)	NR	NR
Neuropatia	NR	NR	1/31 (3)	2/31 (6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Neutropenia	12 meses: 54/258 (21) 5 anos: 75/258 (29)	12 meses: 52/258 (20) 5 anos: 62/258 (24)	8/31 (26)	5/31 (16)	3/22 (14)	5/24 (22)	15/123 (12)	18/122 (15)	NR	NR
Neutropenia febril	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3/122 (2)	0	NR	NR
Prurido	NR	NR	0	1/31 (3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rash	12 meses: 0 24 meses: 0	12 meses: 3/258 (1) 24 meses: 3/258 (1)	NR	NR	0	0	0	2/123 (2)	NR	NR
Segundo câncer	NR	NR	NR	NR	1/22 (5)	3/24 (13)	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia	12 meses: 49/258 (19) 5 anos: 56/258 (22)	12 meses: 28/258 (10) 5 anos: 36/258 (14)	2/31 (6)	4/31 (13)	3/22 (14)	1/24 (4)	NR	NR	NR	NR
Vômito	12 meses: 0	12 meses: 0	0	0	0	1/24 (4)	1/122 (1)	0	NR	NR

NR: não reportado. Dados foram apresentados em n/N (%).

*Aumento de TGP, derrame pleural e trombocitopenia foram mais frequentes no grupo Dasatinibe.

**Hipocalemia, edema e neutropenia foram mais frequentes no grupo imatinibe.

Tabela K – Características dos estudos que avaliaram eficácia e segurança do nilotinibe como tratamento de primeira linha.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
ENESTnd, 2010 ⁵³⁻⁵⁵	ECR, fase III, multicêntrico, aberto	Avaliar a eficácia e segurança do nilotinibe 300 e 400mg em relação ao imatinibe 400mg	Pacientes adultos recém-diagnosticados com LMC, estratificados pelo score de risco Sokal	Nilotinibe 300mg 2x/dia Nilotinibe 400mg 2x/dia	Imatinibe 400mg 1x/dia	Moderado: não houve esquema de cegamento no estudo



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Cortes et al. 2010b ⁵⁶	Estudo experimental não comparativo, fase II	Avaliar eficácia e segurança do nilotinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com LMC	Pacientes adultos recém-diagnosticados com LMC	Nilotinibe 400mg 2x/dia, podendo ser reduzida para 200mg 2 ou 1x/dia em caso de toxicidade não hematológica	NA	Alto: série de casos para inferir eficácia e segurança

LMC: leucemia mieloide crônica; mg: miligrama; NA: não se aplica.

Tabela L – Características dos pacientes incluídos nos estudos que avaliaram eficácia e segurança do nilotinibe como tratamento de primeira linha.

Autor, ano	N Nilo	N Imatinibe	Idade Nilo	Idade Imatinibe	Sexo masculino Nilo	Sexo masculino Imatinibe	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
ENESTnd (Saglio et al. 2010)							Mediana 14 meses	Até 12 meses:13/846 (1,5)	Falha de tratamento (7) Progressão da doença (3) Resposta subótima (1) Outros (2)	≥12 meses
ENESTnd (Kantarjian et al. 2011)	Nilo 300mg: 282 Nilo 400mg: 281	283	Nilo 300mg: 47 (18–85) Nilo 400mg: 47 (18–81)	46 (18–80)	Nilo 300mg: 158/282 (56) Nilo 400mg: 175/281 (62)	158/283 (56)	Nilo 300mg: 25 meses (22,1-27,8) Nilo 400mg: 25,7 meses (22,3-28,2) Imatinibe: 24,7 meses (19,1-28,4)	Entre 12 e 24 meses: 69/846 (8)	Progressão doença: 3% Resposta subótima ou falha: 72% Outros: 25%	>24 meses
ENESTnd (Larson et al. 2012)							Nilo 300mg: 36,4 meses (0,1-46,7) Nilo 400mg: 36,6 meses (0,2-46) Imatinibe: 35,5 meses (0,0-46,5)	Entre 24 e 36 meses: 59/846 (7)	Resposta subótima ou falha de tratamento: 100%	Mediana 37,6
Cortes et al. 2010b	61	NA	46 (19-86)	NA	NR	NA	NR	NR	NR	17,3 (1-43)

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; Nilo: Nilotinibe; mg: miligrama; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).

Tabela M – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram nilotinibe como tratamento de primeira linha.

Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida Nilo	Mortalidade ou Sobrevida Imatinibe	p para comparação	Resposta Nilo, n/N (%)	Resposta Imatinibe, n/N (%)	p para comparação	Tempo até resposta Nilo	Tempo até resposta Imatinibe
------------	-------------------------------	------------------------------------	-------------------	------------------------	-----------------------------	-------------------	-------------------------	------------------------------



Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida Nilo	Mortalidade ou Sobrevida Imatinibe	p para comparação	Resposta Nilo, n/N (%)	Resposta Imatinibe, n/N (%)	p para comparação	Tempo até resposta Nilo	Tempo até resposta Imatinibe
ENESTnd (Saglio et al. 2010)	NR	NR	NA	Nilo	300mg:			
				RMM em 12 meses: 44%	RMM em 12 meses: 22%			
Seguimento 12 meses				RMM RQ-PCR em 12 meses: 51%	RMM RQ-PCR em 12 meses: 27%	Nilo 300mg:		
				RMM em qualquer momento: 57%	RMM em qualquer momento: 30%	RMM em 12 meses: p<0,001		
ENESTnd (Kantarjian et al. 2011)	9/282 (3,2)	Mortalidade: 93,6%	NR	Níveis de transcripto BCR-ABL ≤0,0032%: 13%	Níveis de transcripto BCR-ABL ≤0,0032%: 4%	Nilo 300mg:		
				RCC em 12 meses: 80%	RCC em 12 meses: 65%	RMM: mediana 8,6 meses		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 97,8%	Mortalidade: 95,2%	NR	RCC confirmada em 12 meses: 93%	RCC confirmada em 12 meses: 76%	Nilo 400mg:		
				Progressão da doença: 2/282 (0,7)	Progressão da doença: 4/283 (11)	RMM em 12 meses: p<0,001		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 97,7%	Mortalidade: 96,3%	NR	Níveis de transcripto BCR-ABL ≤0,0032%: 12%	Níveis de transcripto BCR-ABL ≤0,0032%: 12%	Nilo 400mg:		
				RCC em 12 meses: 78%	RCC em 12 meses: 78%	RMM: mediana 11 meses		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 97,8%	Mortalidade: 11/283 (3,9)	NR	RCC confirmada em 12 meses: 93%	RCC confirmada em 12 meses: 93%	Nilo 400mg:		
				Progressão da doença: 1/281 (0,35)	Progressão da doença: 1/281 (0,35)	RMM em 12 meses: p<0,001		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 6/281 (2,1)	Mortalidade: NR	NR	Nilo	300mg:	Nilo 300mg:		
				RMM em 24 meses: 201/283 (71%)	RMM em 24 meses: 124/281 (44%)	RMM em 24 meses: p<0,0001		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 97,8%	Mortalidade: 96,3%	NR	Proporção pacientes em RMM 12 até 24 meses: 118/127 (93%)	Proporção pacientes em RMM 12 até 24 meses: 124/281 (44%)	Nilo 300mg:		
				RMC4: 124/282 (44%)	RMC4: 58/281 (20%)	RMM: mediana 8,3 meses		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 97,7%	Mortalidade: 95,2%	NR	RMC4,5: 74/282 (26%)	RMC4,5: 28/281 (10%)	Nilo 400mg:		
				RCC em 24 meses: 245/282 (87%)	RCC em 24 meses: 218/281 (77%)	RMM em 24 meses: p<0,0001		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 97,8%	Mortalidade: 11/283 (3,9)	NR	Progressão para fase de transformação ou blástica: 2/282 (0,71%)	Progressão para fase de transformação ou blástica: 12/283 (4,2%)	RCC 24 meses: p=0,0018		
				RMC ₄ : 58/281 (20%)	RMC _{4,5} : 28/281 (10%)	RCC em 24 meses: p<0,0001		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 6/281 (2,1)	Mortalidade: NR	NR	Nilo	400mg:	Nilo 400mg:		
				RMM em 24 meses: 187/279 (67%)	RMM em 24 meses: 110/121 (91%)	RMM em 24 meses: p<0,0001		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 97,7%	Mortalidade: 96,3%	NR	Proporção pacientes em RMM 12 até 24 meses: 110/121 (91%)	Proporção pacientes em RMM 12 até 24 meses: 110/121 (91%)	RMC4: p<0,0001		
				RMC4: 101/281 (36%)	RMC4: 101/281 (36%)	RMC4,5: p=0,0004		
Seguimento 24 meses	Mortalidade: 97,8%	Mortalidade: 11/283 (3,9)	NR	RMC4,5: 59/281 (21%)	RCC em 24 meses: 238/281 (85%)	RMC4,5: p=0,0004		
				RCC em 24 meses: 238/281 (85%)	Progressão para fase de transformação ou	RCC 24 meses:		



Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida Nilo	Mortalidade ou Sobrevida Imatinibe	p para comparação	Resposta Nilo, n/N (%)	Resposta Imatinibe, n/N (%)	p para comparação	Tempo até resposta Nilo	Tempo até resposta Imatinibe
				blástica: 3/281 (1,1%)		p=0,016		
						Demais: NR		
ENESTnd (Larson et al. 2012) Seguimento 36 meses	Nilo SLE: 95,3% SLP: 96,9% SG: 95,1% Mortalidade: 13/282 (4,6)	300mg: SLE: 93,1% SLP: 94,7% SG: 94% Mortalidade: 17/283 (6)	Nilo 300mg: SLE: p=0,13 (3,2) SLP: p=0,08 SG: p=0,44 Mortalidade: NR	Nilo 300 mg: RMM em 36 meses: 206/282 (73) RMM RQ-PCR em 36 meses: 165/195 (85) Perda de RMM em qualquer momento: 9/282 (3,2) RMC ₄ em 36 meses: 50% RMC _{4,5} em 36 meses: 32% Progressão para AP/BC em tratamento: 2/282 (0,5)	Nilo 400mg: RMM em 36 meses: 197/281 (70) RMM RQ-PCR em 36 meses: 161/203 (79) Perda de RMM em qualquer momento: 11/281 (3,9) RMC ₄ em 36 meses: 44% RMC _{4,5} em 36 meses: 28% Progressão para AP/BC em tratamento: 3/281 (1,1)	Nilo 300 mg: RMM 36 meses: p<0,0001 RMC ₄ : p<0,0001 RMC _{4,5} : p<0,0001 Nilo 400mg: RMM 36 meses: p<0,0001 RMC ₄ : p<0,0001 RMC _{4,5} : p<0,0001 Demais: NR	NR	NR



Autor, ano	Mortalidade ou Sobrevida Nilo	Mortalidade ou Sobrevida Imatinibe	p para comparação	Resposta Nilo, n/N (%)	Resposta Imatinibe, n/N (%)	p para comparação	Tempo até resposta Nilo	Tempo até resposta Imatinibe
Cortes et al. 2010b	SLE em 24 meses: 90% SLP em 24 meses: 98% SG em 24 meses: 100%	NA	NA	Em 12 meses: RCM: 36/37 (97%) Em qualquer momento durante o estudo: RMM: 31/38 RHC: 47/48 (98%) (81%) RCC: 50/51 (98%) (81%) RMM: 39/51 (76%) RMC: 12/51 (24%) Em 18 meses: RCM: 27/28 (96%) RCC: 26/28 (93%) RMM: 23/29 (79%) Em 3 meses: RCM: 49/50 (98%) RCC: 45/50 (90%) RMM: 20/50 (40%) RMC: 1/50 (2%) Em 24 meses: RCM: 13/14 (93%) RCC: 13/14 (93%) RMM: 12/15 (79%) RMC: 3/15 (20%) Em 6 meses: RCM: 44/45 (98%) RCC: 43/45 (96%) RMM: 33/46 (71%) RMC: 2/46 (4%) Em 30 meses: RCM: 11/12 (92%) RCC: 11/12 (92%) RMM: 10/13 (75%) RMC: 2/13 (15%)	NA	NA	RHC: 3 semanas (0,6-12) RCC: 3 meses (3-6) RMM: 3 meses (3-18)	NA

Nilo: Nilotinibe; N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; RMM: resposta molecular maior; RCC: Resposta citológica completa; SLE: sobrevida livre de eventos; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; NR: Não reportado; RM4: Resposta Molecular com 4log de redução de BCR-ABL; RM4,5: Resposta Molecular com 4,5log de redução de BCR-ABL; RMC: resposta hematológica completa; RCM: Resposta citológica maior; RMC: Resposta molecular completa; NA: Não se aplica. Quando não especificado, dados foram apresentados como mediana em meses (mínimo-máximo) ou n/N (%)

**Tabela N**– Eventos adversos apresentados nos estudos que avaliaram nilotinibe como tratamento de primeira linha.

Eventos adversos (Grau 3-4)	Autor, ano			
	ENESTnd (12 e 24 meses)			Cortes et al. 2010b
	Nilotinibe 300mg	Nilotinibe 400mg	Imatinibe	Nilotinibe 400mg
Alopécia	0	0	0	NR
Anemia	12 meses: 9/279(3) 24 meses: 10/279 (4)	12 meses: 9/277(3) 24 meses: 11/277 (4)	12 meses: 14/280 (5) 24 meses: 14/280 (5)	3/61 (5)
Anorexia	NR	NR	NR	1/61 (2)
Cefaleia	3/279 (1)	3/277 (1)	0	NR
Diarreia	2/279(1)	0	3/280(1)	NR
Dispneia	NR	NR	NR	1/61 (2)
Dor musculoesquelética	NR	NR	NR	2/61 (3)
Edema periorbital	0	0	0	NR
Espasmo muscular	0	2/277(1)	2/280 (1)	NR
Fadiga	0	2/277 (1)	1/280(<1)	2/61 (3)
Febre	NR	NR	NR	3/61 (5)
Mialgia	1/279 (<1)	0	0	NR
Náusea	1/279 (<1)	3/277 (1)	0	NR
Neuropatia	NR	NR	NR	1/61 (2)
Neutropenia	12 meses: 33/279 (12) 24 meses: 33/279 (12)	12 meses: 27/277(10) 24 meses: 30/277 (11)	12 meses: 56/280(20) 24 meses: 59/280 (21)	8/61 (12)
Prurido	1/279 (<1)	1/277(<1)	0	NR
Rash	1/279 (<1)	7/277 (3)	4/280(1)	1/61 (2)
Trombocitopenia	12 meses: 28/279(10) 24 meses: 29/279 (10)	12 meses: 33/277(12) 24 meses: 34/277 (12)	12 meses: 24/280(9) 24 meses: 24/280 (9)	7/61 (11)
Vômito	0	3/277(1)	0	NR

NR: não reportado. Dados foram apresentados em n/N (%).

Questão de Pesquisa 2: Qual o nível de resposta do nilotinibe e do dasatinibe, em relação ao imatinibe, estratificados por risco (SOKAL, Hasford ou Eurorisk)?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Leukemia, Chronic Myeloid OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemia)) AND ("Dasatinib"[Mesh] OR Sprycel OR BMS 354825 OR "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide" [Supplementary Concept] OR nilotinib OR Tassigna OR AMN107)) AND ("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR Imatinib OR Mesylate, Imatinib OR Imatinib Methanesulfonate OR STI-571 OR Gleevec OR Glivec)) AND (Hasford OR Sokal OR Eutos OR Euro OR Risk OR Score)

Total: 162 referências



Data de acesso: 09/02/2017

EMBASE:

('chronic myeloid leukemia'/mj) OR ('leukemia'/mj AND myelogenous AND chronic AND [embase]/lim)
OR (chronic AND myelocytic AND 'leukemia'/mj AND [embase]/lim)

AND

['dasatinib'/mj AND [embase]/lim) OR ('sprycel'/mj AND [embase]/lim) OR (bms AND 354825 AND [embase]/lim)] OR [('nilotinib'/mj AND [embase]/lim) OR ('tasigna'/mj AND [embase]/lim) OR ('amn107'/mj AND [embase]/lim)]

AND

(hasford OR sokal OR eutos OR euro OR risk OR score AND [embase]/lim)

AND

([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Total: 51 referências

Data de acesso: 06/3/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 213 referências (162 no MEDLINE e 51 no Embase). Destas, 40 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e setenta e três referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 14 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Três estudos foram excluídos: uma revisão sistemática com meta-análise foi excluída por apresentar os desfechos considerando todas as diferentes moléculas de inibidores da tirosino-quinase na mesma estimativa sumária; um estudo foi excluído por não estratificar os desfechos por nível de risco e, por fim, uma revisão narrativa sobre as principais publicações do estudo ENESTnd, que já foram considerados na presente análise. Onze publicações correspondentes a 5 estudos foram incluídas^{47, 58-67}.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos serão apresentados de acordo com as comparações realizadas. A descrição sumária dos estudos que compararam diretamente dasatinibe, nilotinibe e imatinibe nas doses de 400 e 800mg encontra-se na Tabela 15. As características dos pacientes para esses estudos encontram-se na Tabela 16 e os dados de desfechos na Tabela 17.



A Tabela 18 apresenta as descrições sumárias dos estudos que avaliaram a eficácia do dasatinibe estratificada por categoria de risco. A Tabela 19 apresenta as características dos participantes dos estudos. A Tabela 20 apresenta os dados de desfechos de eficácia.

A Tabela 21 apresenta as descrições sumárias dos estudos que avaliaram a eficácia do nilotinibe estratificada por categoria de risco. A Tabela 22 apresenta as características dos participantes dos estudos e a Tabela 23 apresenta os dados de desfechos de eficácia.

A Tabela 24 apresenta a descrição sumária do estudo e das características dos participantes que avaliou a eficácia do imatinibe estratificada por categoria de risco. A Tabela 25 apresenta os desfechos de eficácia.



Tabela O4 – Características dos estudos de comparação direta entre imatinibe, dasatinibe e nilotinibe para eficácia estratificada por risco.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção			Detalhes do controle	Risco de viés
				Imatinibe 800mg	Dasatinibe	Nilotinibe	Imatinibe 400mg	
Jabbour et al. 2012 ⁵⁸	Estudo de coorte retrospectivo	Validar o escore EUTOS em uma coorte independente de pacientes adultos recém- diagnosticados com LMC e tratados com iTQs	Pacientes adultos recém-diagnosticados com LMC e tratados com iTQs - provenientes de estudos de fase II	Imatinibe 800mg/dia	Dasatinibe 100 mg/dia	Nilotinibe 400mg/dia	Imatinibe 400mg/dia	Alto: estudo não randomizado, dados retrospectivos e não foram realizadas análises ajustadas por variáveis de base
Jain et al. 2013 ⁵⁹	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar desfechos de eficácia em pacientes com LMC tratados em um serviço de oncologia	Pacientes adultos recém -diagnosticados com LMC	Imatinibe 800mg/dia	Dasatinibe 100mg/dia	Nilotinibe 400mg/dia	Imatinibe 400mg/dia	Alto: estudo não randomizado e natureza retrospectiva dos dados

LMC: leucemia mieloide crônica; iTQs: inibidores da tirosino-quinase; mg: miligramas.

Tabela P– Características dos pacientes incluídos nos estudos de comparação direta entre imatinibe, dasatinibe e nilotinibe.

Autor, ano	N imatinibe 800mg	N dasatinibe	N nilotinibe	N imatinibe 400mg	Idade	Sexo masculino	N por estrato de risco				Tempo de seguimento, mediana em meses (mín-máx)
							Imatinibe 800mg	Dasatinibe	Nilotinibe	Imatinibe 400mg	
Jabbour et al. 2012 ⁵⁸	208	88	98	71	Toda coorte: 47 (15-85)	NR	EUTOS Baixo: 189/208 (91) Alto: 19/208 (9)	EUTOS (Dasatinibe + nilotinibe) Baixo: 171/186 (92) Alto: 15/186 (8)	EUTOS Baixo: 67/71 (94,4) Alto: 4/71 (5,6)	Imatinibe 400mg: 117 (16-130) Imatinibe 800mg: 88 (4-118) Dasatinibe + nilotinibe: 30 (3-69)	
Jain et al. 2013 ⁵⁹	199	102	105	71	Toda coorte: 48 (15-86)	Toda coorte: 277/477 (58)	SOKAL Baixo: 107/199 (54) Intermediário: 60/199 (30) Alto: 22/199 (11)	SOKAL Baixo: 66/102 (65) Intermediário: 28/102 (27) Alto: 5/102 (5)	SOKAL Baixo: 63/105 (60) Intermediário: 32/105 (30) Alto: 8/105 (8)	SOKAL Baixo: 46/71 (65) Intermediário: 21/71 (30) Alto: 3/71 (4)	Toda coorte: 72 (2-136) Imatinibe 400mg: 123 (16-136) Imatinibe 800mg: 97 (4-129) Dasatinibe: 36 (2-73) Nilotinibe: 30 (3-77)

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; mg: miligrama; EUTOS: European Treatment and Outcome Study. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela Q – Desfechos de eficácia estratificados por risco dos estudos de comparação direta entre imatinibe, dasatinibe e nilotinibe.

Autor, ano	Desfechos de eficácia estrato de risco ALTO	Desfechos de eficácia estrato de risco BAIXO	Valor de p para comparação
	Escore EUTOS	Escore EUTOS	EUTOS alto versus baixo
	RCC: Imatinibe 400mg: 100% Imatinibe 800mg: 79% Dasatinibe + nilotinibe: 80%	RCC: Imatinibe 400mg: 86% Imatinibe 800mg: 92% Dasatinibe + nilotinibe: 96%	RCC: Imatinibe 400mg: p=1,0 Imatinibe 800mg: p=0,08 Dasatinibe + nilotinibe: p=0,03
	RMM: Imatinibe 400mg: 100% Imatinibe 800mg: 79% Dasatinibe + nilotinibe: 80%	RMM: Imatinibe 400mg: 77% Imatinibe 800mg: 87% Dasatinibe + nilotinibe: 86%	RMM: Imatinibe 400mg: p=1,0 Imatinibe 800mg: p=0,3 Dasatinibe + nilotinibe: p=0,46
Jabbour et al. 2012 ⁵⁸	SLE em 3 anos: Imatinibe 400mg: 50% Imatinibe 800mg: 83% Dasatinibe + nilotinibe: 100%	SLE em 3 anos: Imatinibe 400mg: 81% Imatinibe 800mg: 85% Dasatinibe + nilotinibe: 90%	SLE em 3 anos: Imatinibe 400mg: p=0,34 Imatinibe 800mg: p=0,29 Dasatinibe + nilotinibe: p=0,16
	SLP em 3 anos: Imatinibe 400mg: 67% Imatinibe 800mg: 100% Dasatinibe + nilotinibe: 100%	SLP em 3 anos: Imatinibe 400mg: 90% Imatinibe 800mg: 95% Dasatinibe + nilotinibe: 99%	SLP em 3 anos: Imatinibe 400mg: p=0,47 Imatinibe 800mg: p=0,46 Dasatinibe + nilotinibe: p=0,53
	SG em 3 anos: Imatinibe 400mg: 100% Imatinibe 800mg: 100% Dasatinibe + nilotinibe: 100%	SG em 3 anos: Imatinibe 400mg: 92% Imatinibe 800mg: 97% Dasatinibe + nilotinibe: 97%	SG em 3 anos: Imatinibe 400mg: p=0,34 Imatinibe 800mg: p=0,32 Dasatinibe + nilotinibe: p=0,64
Jain et al. 2013 ⁵⁹	Sokal estrato intermediário + alto versus baixo (referência)		
	RC pobre (Ph > 35%) em 3 meses: OR 2,88 (IC95% 1,65-5,01)		p < 0,0001

RCC: resposta citogenética completa; RMM: resposta molecular maior; SLE: sobrevida livre de eventos; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; RC: resposta citogenética; Ph: cromossomo Filadélfia Positivo; OR: *Odds Ratio*; IC95%: intervalo de confiança em 95%.



Tabela R – Características dos estudos que avaliaram a eficácia do dasatinibe estratificada por risco.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
DASISION, 2010 ^{47, 60-62}	ECR fase III, multicêntrico (108 centros), internacional, estratificado por categoria de risco Hasford	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe vs imatinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com LMC em fase crônica	Pacientes com LMC Ph+ em fase crônica diagnosticada em até 3 meses antes da inclusão no estudo, virgens de tratamento (permitido uso prévio de anagrelida ou hidroxiureia)	Dasatinibe 100mg VO 1x/dia	Imatinibe 400mg VO 1x/dia	Moderado-baixo: estudo aberto, aparentemente sem outras limitações metodológicas

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; LMC: Leucemia mielóide crônica; Ph+: cromossomo Filadelfia positivo; VO: Via oral.

Tabela S – Características dos pacientes dos estudos que avaliaram a eficácia do dasatinibe estratificada por risco.

Autor, ano	N por estrato de risco Hasford intervenção	N por estrato de risco Hasford controle	Idade intervenção	Idade controle	Sexo masculino intervenção	Sexo masculino controle	Tempo de tratamento, meses	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
DASISION (Kantarjian et al. 2010) ^{47, 60}	Total: 259	Total 260						Dasa: 40/258 (15,5) Imatinibe: 48/258 (18,6) - 3 pacientes não receberam a medicação alocada	EA relacionado à medicação (13 vs. 11); EA não relacionado à medicação (3 vs. 1); Progressão da doença (11 vs. 14); Falha do tratamento (6 vs. 10)	12 meses
DASISION (Kantarjian et al. 2011) ⁶¹	Baixo: 86/259 (33)	Baixo: 87/260 (33)	46 (18-84)	49 (18-78)	144/259 (56)	163/260 (63)	Dasa: 14 (0,03-24,1) Imatinibe: 14,3 (0,3-25,8)	Dasa: 59/258 (23) Imatinibe: 64/258 (25)	EA relacionado à medicação (18 vs. 12); EA não relacionado à medicação (5 vs. 1); Progressão da doença (14 vs. 17); Falha do tratamento (8 vs. 11); Outros (14 vs. 23)	2 anos
DASISION (Cortes et al. 2016) ⁶²	Alto: 49/259 (19)	Alto: 50/260 (19)						Dasa: 100/258 (49) Imatinibe: 96/259 (47)	EA não relacionado à medicação (12 vs. 4); Progressão da doença ou falha do tratamento (28 vs. 36); Intolerância (42 vs. 17); Outros (18 vs. 38)	5 anos

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; Dasa: Dasatinibe; EA: Evento Adverso; mg: miligrama. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela T – Desfechos de eficácia estratificados por risco dos estudos que avaliaram a eficácia do dasatinibe.

Autor, ano	Desfechos de eficácia por estrato de risco Hasford no grupo Intervenção	Desfechos de eficácia por estrato de risco Hasford no grupo Controle	Valor de p para comparação
DASISOIN (Kantarjian et al. 2010)^{47, 60}	RCC em 12 meses: Baixo: 80/86 (94) Moderado: 96/124 (78) Alto: 38/49 (78)	RCC em 12 meses: Baixo: 66 /87 (76) Moderado: 88/123 (72) Alto: 32/50 (64)	NR
	RMM em 12 meses: Baixo: 48/86 (56) Moderado: 56/124 (45) Alto: 15/49 (31)	RMM em 12 meses: Baixo: 31/87 (36) Moderado: 34/123 (28) Alto: 8/50 (16)	
DASISOIN (Kantarjian et al. 2011)⁶¹	RMM em 2 anos: Baixo: 63/86 (73) Moderado: 76/124 (61) Alto: 28/49 (57)	RMM em 24 meses: Baixo: 493/87 (56) Moderado: 62/123 (50) Alto: 19/50 (38)	NR
DASISION (Cortes et al. 2016)⁶²	RMM em 5 anos: Baixo: 77/86 (90) Moderado: 88/124 (71) Alto: 32/49 (67)	RMM em 5 anos: Baixo: 60/87 (69) Moderado: 79/123 (65) Alto: 27/50 (54)	RMM em 5 anos: Baixo: p<0,001 Moderado: p=0,3252 Alto: p=0,1904

RMM: resposta molecular maior; RCC: resposta citogenética completa. Dados foram apresentados em n/N (%).



Tabela 5 – Características dos estudos que avaliaram a eficácia do nilotinibe estratificada por risco.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
ENESTnd, 2010 ⁶³⁻⁶⁵	ECR, fase III, multicêntrico, aberto	Avaliar a eficácia e segurança do nilotinibe 300 e 400mg em relação ao imatinibe 400mg	Pacientes adultos recém-diagnosticados com LMC, estratificados pelo score de risco Sokal	Nilotinibe 300mg 2x/dia Nilotinibe 400mg 2x/dia	Imatinibe 400mg 1x/dia	Moderado: não houve esquema de cegamento no estudo

LMC: leucemia mieloide crônica; mg: miligramas.

Tabela V6 – Características dos pacientes dos estudos que avaliaram a eficácia do nilotinibe estratificada por risco.

Autor, ano	N por estrato de risco Sokal Nilotinibe	N por estrato de risco Sokal Imatinibe	Idade Nilo	Idade Imatinibe	Sexo masculino Nilo	Sexo masculino Imatinibe	Tempo de tratamento, meses	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento
ENESTnd (Saglio et al. 2010) ⁶³							Mediana 14	Até 12 meses: 13/846 (1,5)	Falha de tratamento (7); Progressão da doença (3); Resposta subótima (1); Outros (2)	≥12 meses
ENESTnd (Kantarjian et al. 2011b) ⁶⁵	Total Nilo 300mg: 282 Baixo: 103/282 (37) Intermediário: 101/282 (36) Alto: 78/282 (28)	Total: 283 Baixo: 104/283 (37) Intermediário: 101/283 (36) Alto: 78/283 (28)	Nilo 300mg: 47 (18–85)	46 (18–80)	Nilo 300mg: 158/282 (56)	158/283 (56)	Nilo 300mg: 25 (22,1-27,8) Nilo 400mg: 25,7 (22,3-28,2) Imatinibe: 24,7 19,1-28,4)	Entre 12 e 24 meses: 69/846 (8)	Progressão da doença: 3%; Resposta subótima ou falha: 72%; Outros: 25%	>24 meses
ENESTnd (Larson et al. 2012) ⁶⁴	Total Nilo 400mg: 281 Baixo: 103/281(37) Intermediário: 100/281(36) Alto: 78/281(28)		Nilo 400mg: 47 (18–81)		Nilo 400mg: 175/281 (62)		Nilo 300mg: 36,4 (0,1-46,7) Nilo 400mg: 36,6 (0,2-46) Imatinibe: 35,5 (0,0-46,5)	Entre 24 e 36 meses: 59/846 (7)	Resposta subótima ou falha de tratamento: 100%	Mediana 37,6

N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; Nilo: nilotinibe; mg: miligramas. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela W – Desfechos de eficácia estratificados por risco dos estudos que avaliaram a eficácia do nilotinibe.

Autor, ano	Desfechos de eficácia por estrato de risco Sokal			Valor de p para comparação
	Intervenção		Controle	
	Nilotinibe 300mg	Nilotinibe 400mg	Imatinibe	
ENESTnd (Saglio et al. 2010) ⁶³	RMM em 12 meses: Alto: 41%	RMM em 12 meses: Alto: 32%	RMM em 12 meses: Alto: 17%	NR
	RCC em 12 meses: Alto: 74%	RCC em 12 meses: Alto: 63%	RCC em 12 meses: Alto: 49%	
ENESTnd (Kantarjian et al. 2011b) ⁶⁵	RMM em 24 meses: Baixo: 73% Intermediário: 74% Alto: 65%	RMM em 24 meses: Baixo: 74% Intermediário: 67% Alto: 56%	RMM em 24 meses: Baixo: 53% Intermediário: 44% Alto: 32%	NR
	RMM4,5 qualquer momento: Baixo: 24% Intermediário: 33% Alto: 21%	RMM4,5 qualquer momento: Baixo: 29% Intermediário: 13% Alto: 21%	RMM4,5 qualquer momento: Baixo: 10% Intermediário: 15% Alto: 5%	
	RCC em 24 meses: Baixo: 91% Intermediário: 87% Alto: 81%	RCC em 24 meses: Baixo: 94% Intermediário: 85% Alto: 56%	RCC em 24 meses: Baixo: 90% Intermediário: 77% Alto: 59%	
ENESTnd (Larson et al. 2012) ⁶⁴	RMM em 36 meses: Baixo: 79/103 (76,7) Intermediário: 76/101 (75,2) Alto: 52/78 (66,7)	RMM em 36 meses: Baixo: 79/103 (76,7) Intermediário: 69/100 (69) Alto: 50/78 (64,1)	RMM em 36 meses: Baixo: 65/104 (62,5) Intermediário: 55/101 (54,5) Alto: 30/78 (38,5)	NR
	RMC4 em 36 meses: Baixo: 52/103 (50,5) Intermediário: 56/101 (55,4) Alto: 33/78 (42,3)	RMC4 em 36 meses: Baixo: 53/103 (51,1) Intermediário: 40/100 (40) Alto: 30/78 (38,5)	RMC4 em 36 meses: Baixo: 35/104 (33,7) Intermediário: 25/101 (24,8) Alto: 14/78 (17,9)	
	RMC4,5 em 36 meses: Baixo: 31/103 (30,1) Intermediário: 40/101 (39,6) Alto: 19/78 (24,4)	RMC4,5 em 36 meses: Baixo: 35/103 (34) Intermediário: 22/100 (22) Alto: 21/78 (26,9)	RMC4,5 em 36 meses: Baixo: 19/104 (18,3) Intermediário: 17/101 (16,8) Alto: 7/78 (9)	

RMM: resposta molecular maior; RCC: resposta citogenética completa; RMC: resposta molecular completa. Dados foram apresentados em n/N (%).



Tabela X – Características do estudo e dos participantes que avaliou a eficácia do imatinibe estratificada por risco.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	N intervenção	N por estrato de risco Sokal	Idade	Sexo masculino	Risco de viés
Whiteley et al. 2015 67	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar eficácia do iTQ na prática clínica. Os desfechos relatados referem-se apenas aos estratificados por risco Sokal, de acordo com o modelo de regressão multivariada (variáveis consideradas no modelo: sexo, idade, país de origem, empregado, tratamento prévio, dose inicial, tempo de início de tratamento, escores de risco, EAs)	Pacientes adultos com LMC	Imatinibe 400mg/dia	681, sendo que apenas 387 foram incluídos nos modelos de regressão para estratificação por risco	Baixo: 274/681 (40,2) Intermediário: 192/681 (28,2) Alto: 54/681 (7,9) Sem dados: 161/681 (23,6)	58 (NR)	403/681 (59,2)	Alto: 43% dos pacientes excluídos das análises por conta de dados faltantes

LMC: leucemia mieloide crônica; iTQ: inibidor da tirosino-quinase; mg: miligramas; EAs: eventos adversos; NR: Não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela Z7 – desfechos de eficácia estratificados por risco do estudo que avaliou a eficácia do imatinibe.

Autor, ano	Desfechos de eficácia por estrato de risco Sokal
Whiteley et al. 2015 ⁶⁷	<p>Modelo 1: Variável dependente: RHC em 3 meses Referência: risco intermediário Baixo risco: ORajust 2,04 (IC 95%: 1,20 - 3,49; p= 0,0086) Alto risco: ORajust 1,36 (IC95%: 0,57 - 3,25; p= 0,4880)</p>
	<p>Modelo 2: Variável dependente: RCC em 12 meses Referência: risco intermediário Baixo risco: ORajust 1,17 (IC95%: 0,75 - 1,84; p= 0,4872) Alto risco: ORajust 0,47 (IC95%: 0,23 - 0,98; p= 0,0427)</p>
	<p>Modelo 3: Variável dependente: RCC por 12 meses Referência: risco intermediário Baixo risco: ORajust 1,07 (IC95%: 0,68 - 1,68; p= 0,7647) Alto risco: ORajust 0,40 (IC95%: 0,19 - 0,84; p= 0,0157)</p>
	<p>Modelo 4: Variável dependente: RMC/RMM em 18 meses Referência: risco intermediário Baixo risco: ORajust 2,12 (IC95% 1,33 - 3,38; p= 0,0015) Alto risco: ORajust 1,03 (IC95%: 0,51 - 2,09; p= 0,9375)</p>
	<p>Modelo 5: Variável dependente: RMC/RMM por 18 meses Referência: risco intermediário Baixo risco: ORajust 1,52 (IC95%:0,90 - 2,55; p= 0,1170) Alto risco: ORajust 1,05 (IC95% 0,48 - 2,28; p= 0,9099)</p>

OR ajust: *Odds ratio* (razão de chances) ajustado; IC95%: intervalo de confiança em 95%; RHC: resposta hematológica completa; RMC: resposta molecular completa; RMM: resposta molecular maior; RCC: resposta citogenética completa.

Questão de Pesquisa 3: Qual a eficácia e segurança dos ITQs (imatinibe, dasatinibe e nilotinibe) como tratamento na fase de transformação da LMC em adultos?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

("Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase"[Mesh] OR Leukemia, Myelogenous, Accelerated Phase OR Leukemia, Myelogenous, Aggressive Phase OR Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase OR Leukemia, Myeloid, Aggressive Phase OR Myeloid Leukemia, Chronic, Accelerated Phase OR Myeloid Leukemia, Chronic, Aggressive Phase)) AND ("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR Imatinib OR Mesylate, Imatinib OR Imatinib Methanesulfonate OR STI-571 OR Gleevec OR Glivec OR "Dasatinib"[Mesh] OR Sprycel OR BMS 354825 OR "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide" [Supplementary Concept] OR nilotinib OR Tassigna OR AMN107) Filters: Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews

Total: 37 referências

Data do acesso: 09/02/2017

EMBASE:

['imatinib'/mj AND [embase]/lim] OR ('gleevec'/mj AND [embase]/lim) OR ('gleevec'/mj AND [embase]/lim) OR ('sti 571'/mj AND [embase]/lim)]

OR



[('dasatinib'/mj AND [embase]/lim) OR ('sprycel'/mj AND [embase]/lim) OR (bms AND 354825 AND [embase]/lim)]

OR

[('nilotinib'/mj AND [embase]/lim) OR ('tasigna'/mj AND [embase]/lim) OR ('amn107'/mj AND [embase]/lim)]

AND

('acute leukemia'/exp OR 'acute leukemia') OR (myeloid AND ('leukemia'/exp OR leukemia) AND accelerated AND phase AND [embase]/lim)

AND

([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

AND

('adult'/exp OR 'adult' AND [embase]/lim) OR ('aged'/exp OR 'aged' AND [embase]/lim)

Total: 109 referências

Data do acesso: 06/03/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 146 referências (37 no MEDLINE e 153 no Embase). Destas, 15 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e trinta e uma referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 12 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Três estudos foram excluídos nessa etapa: uma revisão sistemática com meta-análise foi excluída por apresentar dados inconsistentes com a conclusão e limitações metodológicas importantes (por exemplo, não descreveu se os estudos incluídos eram ou não randomizados, utilizou como fonte de dados uma revisão narrativa). Os estudos incluídos nessa revisão sistemática que preencheram o critério de elegibilidade da questão de pesquisa foram avaliados individualmente. Um estudo foi excluído por ser uma revisão narrativa. Adicionalmente, outro estudo apresentou os resultados de pacientes com LMC em fase de transformação e fase blástica de forma conjunta.

Nove referências correspondentes a oito estudos foram selecionados^{20, 68-75}, dos quais cinco avaliaram desfechos de tratamento com imatinibe⁶⁸⁻⁷² e três avaliaram desfechos de tratamento com dasatinibe como segunda linha de tratamento após resistência ou toxicidade ao imatinibe^{20, 73-75}.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos estão apresentados de acordo com o tipo de tratamento. A descrição sumária dos estudos que avaliaram a eficácia/segurança do imatinibe em pacientes com LMC em fase de transformação encontra-se na Tabela A1. As características dos pacientes desses estudos encontram-se na Tabela B1 e os desfechos de eficácia na Tabela C1.



A Tabela D1 apresenta as descrições sumárias dos estudos que avaliaram a eficácia do dasatinibe em pacientes com LMC em fase de transformação previamente tratados com imatinibe. A Tabela E1 apresenta as características dos participantes dos estudos. A Tabela F1 apresenta os desfechos de eficácia.

A Tabela G1 apresenta os desfechos de segurança dos estudos que os relataram. Um estudo não teve os dados de segurança coletados, pois se trata de um estudo de fase I onde a dose de dasatinibe variou de 15 a 240 mg e não há dados de média/mediana de dose administrada ⁷⁵. Como a dose atualmente utilizada é de 100 mg, a grande incidência de desfechos poderia levar a interpretações superestimadas de toxicidade.

Ainda, em relação ao estudo START-A, reportado em duas publicações ^{20,73}, apenas os eventos adversos da publicação que considerou o seguimento mais longo foram extraídos. Três estudos não reportaram desfechos de segurança ^{68,69,71}.

**Tabela A1**– características dos estudos que avaliaram a eficácia/segurança do imatinibe em pacientes com Lmc em fase de transformação.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do Controle	Risco de viés
Jiang et al. 2011 ⁶⁸	Estudo comparativo não randomizado, prospectivo	Avaliar os desfechos de eficácia entre o tratamento com imatinibe <i>versus</i> transplante alogênico de medula óssea em pacientes com LMC em FA	Pacientes adultos < 60 anos com LMC em FA	Imatinibe dose inicial de 600mg ou 400mg diariamente	Imatinibe 400mg <3 meses ou dose aumentada de hidroxiureia ± INF-a ou combinação de quimioterapia + transplante alogênico de doador aparentado compatível	Alto: intervenções alocadas de acordo com preferência dos participantes
Palandri et al. 2009 ⁶⁹	Estudo experimental não controlado (série de casos), fase II	Avaliar os desfechos de longo prazo do imatinibe em pacientes com LMC em FA confirmada	Pacientes adultos com LMC em FA confirmada	Imatinibe 600mg/dia	NA	Alto: série de casos para inferir eficácia
Lahaye et al. 2005 ⁷⁰	Estudo experimental não controlado (série de casos), prospectivo	Avaliar desfechos de eficácia e segurança de longo prazo do imatinibe em pacientes com LMC, LMC em FA, LMC em FB e LLA. Apenas os resultados nos pacientes com LMC em FA serão apresentados	Pacientes adultos com LMC em FA	Imatinibe 600mg/dia	NA	Alto: série de casos para inferir eficácia, sem análises ajustadas
Olavarria et al. 2003 ⁷¹	Estudo observacional não controlado (série de casos) retrospectivo	Avaliar a eficácia do imatinibe na recorrência de LMC Ph+ confirmado no pós-transplante alogênico de medula óssea	Pacientes com LMC transplantados de medula óssea que apresentaram recorrência de LMC e LMC em FA. Apenas os dados referentes à população com LMC em FA foram apresentados	Imatinibe 600mg/dia	NA	Alto: Série de casos para inferir eficácia, dados obtidos de forma retrospectiva por meio de questionários
Talpaz et al. 2002 ⁷²	Estudo experimental não controlado, multicêntrico, prospectivo, fase II	Avaliar desfechos de eficácia e segurança do imatinibe em pacientes com LMC em FA	Pacientes adultos com LMC Ph+ confirmada em FA	Dose inicial de imatinibe de 400mg, que foi aumentada para 600mg após emenda de protocolo	NA	Moderado: Série de casos para inferir eficácia, mas com análises ajustadas

LMC: leucemia mieloide crônica; FA: fase de transformação; mg: miligramas; FB: fase blástica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; Ph+: cromossomo Filadélfia; NA: Não se aplica.



Tabela B1 – Características dos participantes dos estudos que avaliaram a eficácia/segurança do imatinibe em pacientes com LMC em fase de transformação.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção	Idade controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação	Razão para descontinuação	Tempo de seguimento
Jiang et al. 2011	87	45	44 (22-60)	34 (10-59)	51/87 (58,6)	30/45 (66,7)	NR	NR	NR	Imatinibe: 32 meses (1-108); Transplante: 51 meses (1,7-108)
Palandri et al. 2009	111	NA	58 (26-82)	NA	70/111 (63)	NA	NR	90/111 (81)	EA: 7/90 (6); Perda ou falha de resposta RHC ou RCC 80/90 (72)	82 meses (73-87)
Lahaye et al. 2005	80	NA	60,9 (30,9–81,8)	NA	53/80 (66)	NA	24 meses (0,4-50)	6/80 (7,5)	EA 6/6 (100)	28 meses (0,4-50)
Olavarria et al. 2003	128, sendo 31 com recorrência de LMC em FA	NA	Toda a coorte: 42 (15–64)	NA	Toda a coorte: 80/128 (62,5)	NR	NR	NR	NR	9 meses (2-34)
Talpaz et al. 2002	181	NA	57 (22-86)	NA	92/181 (51)	NA	11 meses (0,2-15)	100/235 (42,5)	Progressão de doença 73/100 (73), EA 14/100(14); óbito (7); outros 6/100 (6)	Pelo menos 3 meses, até óbito

N: número de participantes no grupo; n: número/proporção entre o grupo; NR: não reportado; NA: não se aplica; EA: eventos adversos; RHC: resposta hematológica completa; RCC: resposta citogenética completa; LMC: leucemia mielóide crônica; FA: fase de transformação. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela 8 – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram a eficácia/segurança do imatinibe em pacientes com LMC em fase de transformação.

Autor, ano	Grupo	Mortalidade/Sobrevida	Resposta	Tempo até resposta	Duração da resposta intervenção	
	Intervenção	Mortalidade: 34/87 (39,1) SLE em 6 anos: 39,2% (IC95% 32,7%-45,7%) SG em 6 anos: 51,4% (IC95% 44,3%-58,5%) SLP em 6 anos: 48,3% (IC95% 41,8%-54,8%)	Toda a coorte (entre sobreviventes e não sobreviventes): RHC: 74/87 (85,1) RCM: 43/87 (49,4) RCC: 41/87 (47,1) RMM: 30/87 (34,5) RMC: 16/87 (18,4) Perda de RHC: 16/87 (18,4) Recorrência de FA: 25/87 (28,7)	Desfechos entre os sobreviventes: RHC: 36/39 (92,3) RCM: 33/39 (84,6) RCC: 33/39 (84,6) RMM: 29/39 (74,4) RMC: 16/39 (41)	Recorrência FA: 10 meses (2,5-68)	NR
Jiang et al. 2011	Controle	Mortalidade relacionada ao transplante: 5/45 (11,1) Mortalidade total: 7/45 (15,6) SLE em 6 anos: 71,8% (IC 95% 64,8%-78,8%) SG em 6 anos: 83,3% (IC 95% 77,4%-89,2%) SLP em 6 anos: 95,2% (IC 95% 91,9%-98,5%)	Toda a coorte (entre sobreviventes e não sobreviventes): RMC entre 3-6 meses: 41/43 (95,3) Recorrência molecular: 5/44 (11,4) Recorrência de FA: 2/45 (4,4) RCC: 38/38 (100) RMC: 37/38 (97,4)	Desfechos entre os sobreviventes: RHC: 38/38 (100) RCM: 38/38 (100) RCC: 38/38 (100) RMM: 38/38 (100) RMC: 37/38 (97,4)	Recorrência molecular: 13 meses (12-24) Mortalidade: 16 meses (1,7-41)	NR
	p para comparação	Mortalidade: NR SLE: p=0,008 SG: p=0,023 SLP: p<0,001	Toda a coorte: NR	Entre sobreviventes: RHC: p=0,24 RCM: p=0,025 RCC: p=0,025 RMM: p=0,001 RMC: p<0,0001	NR	NA
Palandri et al. 2009	Intervenção	Mortalidade: 70/111 (63) SG em 7 anos: 43% (IC95% 33%-53%) SLP em 7 anos: 36,5% (IC95% 27%-45%) SLE em 7 anos: 15% (IC95% 27%-45%)	RHC: 79/111 (71) Perda da RHC: 43/79 (54) RCC: 23/111 (20,7) RCP: 10/111 (9) RCMenor: 6/111 (5,4) RCMin: 14/111 (12,6) Perda RCC: 6/23 (26)	RHC: 2 meses (1-7) RCC: 6 meses (1-42) Perda RCC: 10 (3-36)	RCC: 66 meses (41-75)	



Autor, ano	Grupo	Mortalidade/Sobrevida	Resposta	Tempo até resposta	Duração da resposta intervenção
Lahaye et al. 2005	Intervenção	Mortalidade: 31/80 (39) SG pós início do tratamento: 44 meses (0,4-50)	RCM: 25/80 (31) RCC: 21/80 (26) RCP: 4/80 (5) RCMin: 29/80 (36) RMBCR-ABL/ABL 0,1%: 9/80 (11) RHC: 49/80 (61) Recorrência hematológica: 26/80 (32) Progressão para fase blástica: 15/36 (42)	NR	RH: 38 meses (1-49) RCM: 38 meses (2-36)
Olavarria et al. 2003	Intervenção	Mortalidade: 6/31 (19,4) SG em 2 anos: 86%	RHC: 24/29 (83) RHP: 3/29 (10) RCC: 13/27 (48) RCP: 5/27 (19) RMC: 8/24 (33)	NR	NR
Talpaz et al. 2002	Intervenção	SG em 12 meses: 74% (IC 95% 68%-81%)	RCM: 43/181 (24; IC 95% 17.8-30.6) RCC: 30/181 (17) RCP: 13/181 (7) RCMin: 31/181 (17) RH sustentada por \leq 4 meses: 69%, sendo 34% RHC	RH: 1 mês (NR) RC: 2,4 meses (NR) Progressão: 8,8 meses (NR)	RH \leq 4 meses: 13,4 meses (NR) RC: 9 meses em 64% (IC 95% 48%-80%) dos pacientes

SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; RHC: resposta hematológica completa; RCM: resposta citogenética maior; RCC: resposta citogenética completa; RMM: resposta molecular maior; RMC: resposta molecular completa; FA: fase de transformação; RHM: resposta hematológica maior; RCP: resposta citogenética parcial; RCMenor: resposta citogenética menor; RCMin: resposta citogenética mínima; RH: resposta hematológica; RC: resposta citogenética, NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela D1 – Características dos estudos que avaliaram a eficácia/segurança do dasatinibe em pacientes com LMC em fase de transformação.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Kantarjian et al. 2009 ²⁰	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Avaliar desfechos de eficácia e segurança do dasatinibe 140mg 1x/dia e 70mg 2x/dia em pacientes com LMC em FA resistentes ou intolerantes ao imatinibe	Pacientes adultos com LMC em FA resistentes ou intolerantes ao imatinibe	Dasatinibe 140mg 1x/dia	Dasatinibe 70mg 2x/dia	Alto: não há descrição da randomização e sigilo da alocação, estudo aberto
START A, 2009 ^{73, 74}	Estudo experimental não comparativo (série de casos), fase II	Avaliar desfechos de eficácia e segurança do dasatinibe 70mg 2x/dia em pacientes com LMC em FA resistentes ou intolerantes ao imatinibe	Pacientes adultos com LMC em FA resistentes ou intolerantes ao imatinibe	Dasatinibe 70mg 2x/dia	NA	Alto: série de casos para inferir eficácia, sem análises ajustadas
Talpaz et al. 2006 ⁷⁵	Estudo experimental não comparativo (série de casos) fase I, multicêntrico, internacional	Avaliar desfechos de eficácia e segurança do dasatinibe 70mg 2x/dia em pacientes com LMC em FA resistentes ou intolerantes ao imatinibe	Pacientes adultos com LMC em FA resistentes ou intolerantes ao imatinibe	Dasatinibe 15mg a 240mg	NA	Alto risco: série de casos para inferir eficácia sem análises ajustadas

LMC: leucemia mieloide crônica; FA: fase de transformação; mg: miligramas; NA: Não se aplica.



Tabela E1 – características dos participantes dos estudos que avaliaram a eficácia/segurança do dasatinibe em pacientes com lmc em fase de transformação.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção	Idade controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo de tratamento	Descontinuação	Razão para descontinuação (n)	Tempo de seguimento
Kantarjian et al. 2009	157	159	56,0 (17,0-81,0)	56,0 (19,0-84,0)	88/158 (56)	94/159 (59)	1x/dia: 15,4 meses (0,03-31,15) 2x/dia: 12 meses (0,39-28,8)	1x/dia: 100/157 (64) 2x/dia: 117 (74)	1x/dia: Progressão doença (39); Toxicidade (32); EA (9); Outros (23) 2x/dia: Progressão doença: (32); Toxicidade (39); EA (7); Outros (25)	15 meses (0,16-34,5)
START A (Apperley et al. 2009)	174	NA	57 (22-86)	NA	96/174 (55)	NA	13,5 meses (0,1-21,7)	NR	NR	Mediana 14,1 meses
START A (Guilhot et al. 2007)	107	NA	57 (23-86)	NA	51/107 (47,7)	NA	8,3 meses (0,2-12,9)	NR	NR	Mínimo 8 meses
Talpaz et al. 2006	O estudo incluiu 84 pacientes, mas apenas 11 com LMC em FA	NA	63 (40-73)	NA	3/11 (27)	NA	NR	NR	NR	Mediana >5 meses

N: número de participantes no grupo; n: número/proporção entre o grupo; NA: não se aplica; NR: não reportado; LMC: leucemia mielóide crônica; FA: fase de transformação. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).



Tabela F1 – desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram a eficácia/segurança do dasatinibe em pacientes com lmc em fase de transformação.

Autor, ano	Grupo	Mortalidade/Sobrevida	Resposta	Tempo até resposta	Duração da resposta	
Kantarjian et al. 2009	Intervenção	SLP em 12 meses: 68% (IC95% 61%-76%) SLP em 24 meses: 51% (IC95% 42%-60%) SG em 12 meses: 78% (IC95% 71%-84%) SG em 24 meses: 63% (IC95% 56%-71%) Mortalidade por progressão doença: 52%	RHM: 66% (IC95% 59%-74%) RHC: 47% (IC95% 40%-56%) RHM sustentada em 12 meses: 85% RHM sustentada em 24 meses: 65% RCM: 39% (IC95% 31%-47%) RCC: 32% (NR) RCM sustentada em 12 meses: 91% RCM sustentada em 24 meses: 63%	RHM: 1,9 meses (NR) RCM: 2,8 meses (IC95% 2,1-5,6)	SLP: 25,1 (NR) SG: não alcançado	
	Controle	SLP em 12 meses: 69% (IC 95% 61%-77%) SLP em 24 meses: 55% (IC 95% 46%-64%) SG em 12 meses: 84% (IC 95% 79%-90%) SG em 24 meses: 72% (IC 95% 65%-79%) Mortalidade por progressão doença: 43%	RHM: 68% (IC95% 60%-75%) RHC: 52% (IC95% 44%-60%) RHM sustentada em 12 meses: 82% RHM sustentada em 24 meses: 60% RCM: 43% (IC95% 35%-51%) RCC: 33% (NR) RCM sustentada em 12 meses: 82% RCM sustentada em 24 meses: 75%	RHM: 1,9 meses (NR) RCM: 2,5 meses (IC95% 1,9-3,0)	SLP: 26,0 (NR) SG: 30,7 (NR)	
	p para comparação	SLP em 12 meses: NR SLP em 24 meses: p=0,566 SG em 12 meses: p=0,140 SG em 24 meses: p=0,435 Mortalidade por progressão doença: NR	NR	NR	NR	
START A (Apperley et al. 2009)	Intervenção	SLP em 12 meses: 66% SG em 12 meses: 82% Mortalidade: 31/174 (17,8)	RHM: 111/174 (64%); IC95% 56,2%-70,9% RHC: 78/174 (45%); IC95% 37%-53% RCM: 67/174 (39%); IC95% 31,2%-46,2% RCC: 55/174 (32%); IC95% 25%-39% Perda RHM: 18/111 (16,2) Perda RCM: 9/67 (13,4)	RHM: 64 dias (IC95% 57-83) RCM: 58 dias (IC95% 57-85)	NR	
START A (Guilhot et al. 2007)	Intervenção	SLP em 8 meses: 76% Mortalidade: 14/107 (13)	Em 6 meses: RHC: 35/107 (33) RHM: 63/107 (59) RHmin: 23/107 (22) RCC: 23/107 (22) RCM: 33/107 (31) RCmin: 19/107 (18)	Em 8 meses: RHM: 69/107 (64) RHC: 42/107 (39) RHmin: 18/107 (17) RCC: 26/107 (24) RCM: 35/107 (33) RCmin: 20/107 (19)	RHM: 58 dias (26-256)	NR



Autor, ano	Grupo	Mortalidade/Sobrevida	Resposta	Tempo até resposta	Duração da resposta
Talpaz et al. 2006	Intervenção	NR	RHM: 9/11(82) RHC: 5/11 (45) RHMe: 0 RCM: 3/11 (27) RCC: 2/11 (18) RCP: 1/11 (9) RCmin: 1/11 (9)	NR	NR

SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global; RHM: resposta hematológica maior; RHC: resposta hematológica completa; RCM: resposta citogenética maior; NR: não reportado; RCC: resposta citogenética completa; RHmin: resposta hematológica mínima; RCmin: resposta citogenética mínima; RHMe: resposta hematológica menor; RCP: resposta citogenética parcial. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).

**Tabela G1**– eventos adversos graus 3-5.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Autor, ano				
	Lahaye et al. 2005	Talpaz et al. 2002	Kantarjian et al. 2009		Apperley et al. 2009
	Imatinibe 600mg	Imatinibe 400/600mg	Dasatinibe 140mg 1x/dia	Dasatinibe 70mg 2x/dia	Dasatinibe 70mg 2x/dia
Anemia	31/80 (39)	92/235 (39)	74/155 (48)	68/159 (43)	120/174 (69)
Anorexia	NR	3/235 (1)	NR	NR	1/174 (<1)
Artralgia	NR	7/235 (3)	0	2/159 (1)	0
Cefaleia	NR	3/235 (1)	2/157 (1)	1/159 (1)	1/174 (<1)
Derrame Pleural	NR	NR	11/157 (7)	10/159 (6)	8/174 (5)
Diarreia	NR	1/235 (0,4)	4/157 (3)	5/159 (3)	13/174 (8)
Dispneia	NR	NR	5/157 (3)	11/159 (7)	7/174 (4)
Dor nas extremidades	NR	2/235 (0,9)	0	3/159 (2)	0
Dor abdominal	NR	1/235 (0,4)	NR	NR	0
Edema	NR	6/235 (3)	NR	NR	NR
Edema periférico	NR	NR	NR	NR	1/174 (<1)
Edema superficial	NR	NR	1/157 (1)	0	NR
Fadiga	NR	6/235 (3)	3/157 (2)	5/159 (3)	7/174 (4)
Infecção	NR	NR	9/157 (6)	3/159 (2)	NR
Mialgia	NR	3/235 (1)	1/157 (1)	3/159 (2)	1/174 (<1)
Mucosite	NR	NR	NR	NR	NR
Náusea	NR	8/235 (3)	1/157 (1)	3/159 (2)	1/174 (<1)
Neutropenia	38/80 (48)	137/235 (58)	91/155 (59)	109/159 (69)	131/174 (76)
Neutropenia febril	NR	NR	6/157(4)	16/159 (10)	NR
Rash	NR	NR	0	1/159 (1)	2/174 (1)
Sangramento gastrointestinal	NR	NR	9/157 (6)	10/159 (6)	NR
Trombocitopenia	32/80(40)	102/235 (33)	99/155 (64)	107/159 (67)	141/174 (82)
Vômito	NR	3/235 (1)	1/157 (1)	2/159 (1)	4/174 (2)

NR: não reportado. Dados foram apresentados como n/N (%).

Questão de pesquisa 4: Qual a acurácia diagnóstica dos exames FISH, RT-PCR (BCR-ABL), Cariotipagem e pesquisa de mutação na monitorização e no diagnóstico da LMC em adultos?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Leukemia, Chronic Myeloid OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemia)) AND (((("Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR Polymerase Chain Reaction, Reverse Transcriptase OR Reverse Transcriptase PCR OR PCR, Reverse Transcriptase OR Transcriptase PCR, Reverse)) OR ("In Situ Hybridization, Fluorescence"[Mesh] OR Fluorescent in Situ



Hybridization OR FISH Technic OR FISH Technics OR FISH Technique OR FISH Techniques))) AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR Sensitivity OR Specificity)))) AND (((("aged"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "adult"[MeSH Terms] OR of age OR middle age)

Total: 107 referências

Data do acesso: 08/03/2017

EMBASE:

('reverse transcription polymerase chain reaction'/mj AND [embase]/lim) OR ('rt pcr'/mj AND [embase]/lim)

OR

('fluorescence in situ hybridization'/mj AND [embase]/lim) OR (fluorescent AND in AND situ AND 'hybridization'/mj AND [embase]/lim)

AND

'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' AND [embase]/lim

AND

('chronic myeloid leukemia'/mj) OR ('leukemia'/mj AND myelogenous AND chronic AND [embase]/lim) OR (chronic AND myelocytic AND 'leukemia'/mj AND [embase]/lim)

AND

('adult'/exp OR 'adult' AND [embase]/lim) OR ('aged'/exp OR 'aged' AND [embase]/lim)

Total: 65 referências

Data do acesso: 08/03/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 172 referências (37 no MEDLINE e 135 no Embase). Destas, 24 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e setenta e seis referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 36 tiveram seus textos completos avaliados, quando disponíveis, para confirmação da elegibilidade.

Não foram localizados os textos completos em versão eletrônica correspondentes a três citações. Adicionalmente, oito estudos foram publicados no idioma Chinês e um em japonês. A avaliação da elegibilidade desses estudos foi realizada somente por meio das informações disponíveis nos resumos.



Vinte e nove estudos foram excluídos por não apresentarem dados de sensibilidade, especificidade ou acurácia dos testes de interesse. Adicionalmente, quatro estudos foram excluídos por abordarem pacientes com diagnósticos de outras condições de saúde. Por fim, três estudos foram considerados elegíveis⁷⁶⁻⁷⁸.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A tabela H1 apresenta as características dos estudos e resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica.



Tabela H19 – Características dos estudos e resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica.

Autor, ano	População	Tamanho de amostra	Idade	Teste avaliado	Teste referência	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	Risco de viés
Raanani et al. 2004 ⁷⁶	Pacientes com LMC	24 pacientes (17 em fase crônica, 4 em fase de transformação e 3 em crise blástica)	51 (23–72)	RT-PCR multiplex	FISH	RT-PCR multiplex vs. FISH: 85% RT-PCR quantitativo vs. FISH: não determinado pois não foram realizados ambos os testes nas mesmas amostras	RT-PCR multiplex vs. FISH: 81% RT-PCR quantitativo vs. FISH: não determinado pois não foram realizados ambos os testes nas mesmas amostras	NR	Alto: Nem todas as amostras foram submetidas aos dois testes
Savasoglu et al. 2015 ⁷⁷	Pacientes adultos (>18anos) com LMC	177 amostras	NR	FISH e cariotipagem	RT-PCR quantitativo	FISH vs. RT-PCR: 22,5% (p=0,064) Cariotipagem vs. RT-PCR: 17,6% (p=0,118)	FISH vs. RT-PCR: 96% (p>0,05) Cariotipagem vs. RT-PCR: 98% (p>0,05)	FISH (referência RT-PCR): 0,578 (p=0,118) Cariotipagem (referência RT-PCR): 0,593 (p=0,064) Cariotipagem (referência FISH): 0,856 (p<0,001)	Alto: Dados registrados em banco de dados (aberto), diagnóstico conhecido
Tashfeen et al. 2014 ⁷⁸	Pacientes com LMC	40 pacientes	37 (16-73)	Citogenética convencional	RT-PCR	Citogenética convencional vs. RT-PCR: 75,7%	Citogenética convencional vs. RT-PCR: 100%	NR	Baixo: Todas as amostras foram analisadas para ambos os testes. Todos os pacientes tinham diagnóstico de LMC, mas o status de Ph+ era desconhecido.

LMC: Leucemia mielóide crônica; RT-PCR: *reverse transcription polimerase chain reaction*; FISH: *Fluorescence in situ hybridization*; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo).



REFERÊNCIAS

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2016;91(2):252-65.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa biênio 2016-2017 - Incidência de câncer no Brasil 2016 [Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>].
3. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50.
4. WHO. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO Classification of Tumours, : WHO; 2017 [4th [Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>].
5. Sokal J, Cox E, Baccarani M, Tura S, Gomez G, Robertson J, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-99.
6. Hasford J, Pfirrmann 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 Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1998;90(11):850-9.
7. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele 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.* 2011;118(3):686-92.
8. Baccarani (Project 4). Calculation of Relative Risk of CML Patients. https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html; Leukemianet; 2017 [updated 26/10/2015].
9. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.
10. Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2015;29(5):999-1003.
11. Baccarani M, Druker BJ, Branford S, Kim DW, Pane F, Mongay L, et al. Long-term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study. *Int J Hematol.* 2014;99(5):616-24.
12. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia.* 2017;31(11):2398-406.
13. National Comprehensive Cancer Network Foundation. NCCN Guidelines for Patients: Chronic Myeloid Leukemia. Fort Washington, USA: The National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2018.
14. Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelli G. Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. *Oncologist.* 2016;21(5):626-33.
15. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84.
16. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1038-42.
17. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica.* 2008;93(12):1792-6.
18. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood.* 2002;99(6):1928-37.
19. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(21):3472-9.
20. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood.* 2009;113(25):6322-9.
21. The American Cancer Society medical and editorial content team. Treating Chronic Myeloid Leukemia by Phase.: The American Cancer Society; 2017 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/treating-by-phase.html>].
22. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour EJ, Nogueras Gonzalez G, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer.* 2017;123(22):4391-402.



23. Boons C, Harbers L, Timmers L, de Jong J, Swart EL, Harry Hendrikse N, et al. Needs for information and reasons for (non)adherence in chronic myeloid leukaemia: Be aware of social activities disturbing daily routines. *European journal of haematology*. 2018.
24. Huguet F, Cayuela JM, Cambier N, Carpentier N, Tindel M, Violet I, et al. Nilotinib efficacy, safety, adherence and impact on quality of life in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a prospective observational study in daily clinical practice. *British journal of haematology*. 2019;187(5):615-26.
25. Sacha T, Gora-Tybor J, Wasak-Szulkowska E, Kyrzcz-Krzemien S, Medras E, Becht R, et al. Quality of Life and Adherence to Therapy in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Nilotinib as a Second-Line Therapy: A Multicenter Prospective Observational Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(5):283-95.
26. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. *PloS one*. 2013;8(2):e56813.
27. Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darkow T, Smith D, McMorro D, Mullins CD. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2014;20(10):1006-15.
28. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M, Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Current medical research and opinion*. 2012;28(2):213-9.
29. Negrin RS, Schiffer CA, Larson RA, Rosmarin AG. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2017 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-accelerated-phase>].
30. Negrin RS, Schiffer CA, Larson RA, Rosmarin AG. Treatment of chronic myeloid leukemia in blast crisis. Waltham, MA: UpToDate Inc. ; 2016 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-blast-crisis>].
31. Mesilato de Imatinibe [package insert]. São Paulo, BR: EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.; 2015.
32. Sprycel (Dasatinibe) [package insert]. São Paulo, BR: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2016.
33. Tassigna (Nilotinibe) [package insert]. São Paulo, BR: Novartis Pharma Stein AG; 2015.
34. Hydrea (Hidroxiureia) [package insert]. São Paulo, BR: Corden Pharma Latina S.p.A; 2015.
35. Roferon-A (alfainterferona 2a) [package insert]. Rio de Janeiro, BR: La Roche Ltd; 2015.
36. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(9):984-1023.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília2009.
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
39. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
40. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.
41. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
42. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924.
43. Firwana B, Sonbol MB, Diab M, Raza S, Hasan R, Yousef I, et al. Tyrosine kinase inhibitors as a first-line treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: A mixed-treatment comparison. *International journal of cancer*. 2016;138(6):1545-53.
44. Hu B, Kantarjian HM, Ravandi F, Borthakur G, Kadia TM, Ferrajoli A, et al. Survival outcomes of sustained MR4.5 in patients with chronic myeloid leukemia (CML) treated with various tyrosine kinase inhibitors (TKI). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34 Supplement 15.
45. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2333-40.
46. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boque C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014;123(4):494-500.
47. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;362(24):2260-70.
48. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123-9.



49. Cortes JE, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, Borthakur G, Walker B, Zhao W, Shan J, Kantarjian H. Results of Dasatinib Therapy in Patients With Early Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(3):398-404.
50. Hjorth-Hansen H, Stenke L, Soderlund S, Dreimane A, Ehrencrona H, Gedde-Dahl T, et al. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study (NordCML006). *European journal of haematology*. 2015;94(3):243-50.
51. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(19):3898-905.
52. Zhou L, Wang JX, Huang XJ, Hu JD, Shen ZX. [Preliminary comparison of efficacy and safety of dasatinib and imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2013;34(2):93-7.
53. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, Souza CD, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(9):841-51.
54. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26(10):2197-203.
55. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9.
56. Cortes JE, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A, Kadia T, Borthakur G, Stigliano D, Shan J, Kantarjian H. Nilotinib As Front-Line Treatment for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Early Chronic Phase. *Journal of Clinical Oncology*. 2010b;28(3):393-7.
57. Jabbour E, Nazha A, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Pierce S, Garcia-Manero G, Kantarjian H. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood*. 2012;119(19):4524-26.
58. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Pierce S, et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood*. 2012;119:4524-6.
59. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood*. 2013;121:4867-74.
60. Stegelmann F, Shah NP, Saglio G, Hochhaus A, Bilmes R, Li L, et al. The predictive value of early molecular response by relative risk in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with dasatinib (DAS) or imatinib (IM) from the phase 3 DASISION trial. *Oncology Research and Treatment*. 2016;39 Supplement 3:40.
61. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011;119:1123-9.
62. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-40.
63. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;362:2251-9.
64. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26:2197-203.
65. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011b;12:841-51.
66. Shah NP, Saglio G, Hochhaus A, Bilmes R, Li L, Cortes JE, et al. Early molecular response in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with dasatinib (DAS) or imatinib (IM) from DASISION. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34 Supplement 15.
67. Whiteley J, Iyer S, Candrilli SD, Kaye JA. Treatment patterns and prognostic indicators of response to therapy among patients with chronic myeloid leukemia in Australia, Canada, and South Korea. *Current medical research and opinion*. 2015;31:299-314.
68. Jiang Q, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Chen SS, Jiang B, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood*. 2011;117(11):3032-40.



69. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: The GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica*. 2009;94(2):205-12.
70. Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Müller MC, Kreil S, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: A 4.5-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(8):1659-69.
71. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne G, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2003;17(9):1707-12.
72. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928-37.
73. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: The START a trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(21):3472-9.
74. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*. 2007;109(10):4143-50.
75. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2531-41.
76. Raanani P BBI, Gan S, Trakhtenbrot L, Mark Z, Ashur-Fabian O, Itskovich S, Brok-Simoni F, Rechavi G, Amariglio N, Nagler A. Assessment of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia patients—comparison between the FISH, multiplex and RT-PCR methods. *European journal of haematology*. 2004;73(4):243-50.
77. Savasoglu K PK, Ozdemirkiran F, Berber B. Effectiveness of Quantitative Real Time PCR in Long-Term Follow-up of Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2015;25(8):568-72.
78. Tashfeen S AS, Bhatti FA, Ali N. Real time polymerase chain reaction in diagnosis of chronic myeloid leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(3):190-3.