

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 528

Março/2021

Leucemia Mieloide Crônica do Adulto



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-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

**Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas da Leucemia Mieloide
Crônica do Adulto**

2021 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.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

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.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 02/2020, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto foi realizada entre os dias 21/02/2020 a 17/03/2020. Foram recebidas 343 contribuições. As contribuições obtidas por meio do relatório foram, em sua maioria, realizadas por pessoa física (n= 334; 97,4%). Essas contribuições foram provenientes de representantes de pacientes (n=199; 65%), profissionais de saúde e sociedades médicas (n=72; 23%) e interessados no tema (n=37; 12%).

A maioria das pessoas que participaram como pessoa física era branca e do sexo feminino, residentes na região sudeste do país e com idade superior aos 25 anos.

Das 343 opiniões fornecidas, 281 (82 %) avaliaram com muito boa a recomendação preliminar da Conitec, 49 (14 %) avaliaram como boa, 9 (3 %) como regular, 1 (0 %) como ruim e 3 (1%) como muito ruim. E 299 contribuições declaram que não gostariam de alterar ou incluir algum trecho no documento do PCDT.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, c) discussão acerca das contribuições e d) análise dos documentos anexados.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas (Quadro I). O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_02_2020_PCDT_Leucemia_Mieloide_Crnica_do_Adulto.pdf

Quadro I. Sumarização das contribuições da Consulta Pública nº 02/ 2020

Contribuição	Resposta
Critérios de inclusão	
<i>“Não faz o menor sentido limitar o acesso aos medicamentos somente aos adultos. Os critérios para utilização das medicações na pediatria devem ser os mesmos.”</i>	O PCDT de Leucemia Mieloide Crônica para Crianças e Adolescentes Portaria SAS/MS nº 114 - 10/02/2012 também esta em atualização, sendo assim as terapias disponíveis para o tratamento de crianças e adolescentes estão sendo avaliadas.
Diagnóstico	
<i>“Incorporação da quantificação do BCR-ABL por PCR no SUS como ferramenta de monitorização e acompanhamento da resposta terapêutica.”</i> <i>“Inclusão do PCR qualitativo para o gene bcr-abl (diagnóstico) e do PCR quantitativo para o gene bcr-abl para monitoramento (disponibilizar pelo SUS)”</i> <i>“Incorporar o teste de PCR baseado no PCDT é fundamental para o tratamento da LMC pois é o</i>	Os exames RT-PCR e imunohibridização <i>in situ</i> foram avaliados e incorporados ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 57/2019 - Publicada em 20/11/2019 e seu anexo, o Relatório nº 475 - Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e

<p><i>mesmo de se tratar diabetes sem o exame de glicemia.”</i></p> <p><i>“A remuneração da APAC em primeira linha de tratamento é insuficiente para custear a monitorização adequada do paciente que necessita de exames de citogenética e biologia molecular. É necessário o reajuste destes procedimentos (tratamento de LMC todas as fases) para incorporação de novas tecnologias, neste PCDT aqui sugeridas.”</i></p>	<p>Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+).</p>
Tratamento Farmacológico	
<p>Foram 39 contribuições sobre a inclusão do medicamento ponatinibe. Dentre elas as do comitê de LMC da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), do Hemocentro da Unicamp e da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE). Destacamos os seguintes trechos:</p> <p><i>“Gostaria que fosse incluído o medicamento Iclusig® (ponatinibe) que é indicado para tratar adultos com Leucemia mieloide Crônica que já não se beneficiam do tratamento com outros medicamentos (da classe dos inibidores de tirosino quinase, ou que têm uma determinada característica genética conhecida como mutação T315I.”</i></p> <p><i>“A proposta é muito pertinente e benéfica aos pacientes, no entanto seria fundamental acrescentar a possibilidade do uso da medicação Ponatinibe para os pacientes que apresentam falha ao tratamento de segunda linha com nilotinibe ou dasatinibe. Neste contexto, o Ponatinibe oferece excelentes perspectivas de sobrevida livre de progressão, além de maior profundidade de resposta - especialmente</i></p>	<p>Até a presente data, não foi protocolada, na Conitec, demanda para analisar a incorporação, ao SUS, do ponatinibe para tratamento de LMC no adulto, seja pelo laboratório fabricante ou por outros demandantes. No momento do delineamento deste PCDT, o medicamento ponatinibe não foi incluído como opção terapêutica pois as evidências ainda eram frágeis. Especialistas destacaram que o medicamento abrange um grupo bastante restrito (<i>mutação T315I</i>). Este medicamento poderá ser avaliado em versões futuras deste PCDT.</p> <p>Ressalta-se que qualquer pessoa física ou jurídica, seja paciente, profissional de saúde ou empresa (produtora da tecnologia ou não), pode solicitar a avaliação da incorporação de tecnologias à CONITEC, desde que cumpra as exigências legais impostas pelo Decreto nº 7.646 de 2011.</p>



<p><i>nos pacientes resistentes aos ITKs de segunda geração.”</i></p>	
<p><i>“Incluir os medicamentos Bosutinibe (3ª geração) e Ponatinibe (para a mutação T315I), ambos foram aprovados pela FDA (EUA) e Agencia Europeia no ano de 2012.”</i></p>	<p>O medicamento bosutinibe não possui registro para a sua utilização no Brasil (ANVISA), este é um dos critérios para avaliação da incorporação do medicamento no SUS. Sobre o medicamento ponatinibe comentamos na resposta acima.</p>
<p><i>“O SUS deve permitir que, a critério médico, novos casos tenham como 1a opção o Dasatinibe ou o Nilotinibe, pois têm demonstrado maior eficácia com menores efeitos colaterais. Um estudo sobre a possibilidade de descontinuação do tratamento para os pacientes que atingirem RM 5 ou zerarem e assim se mantiverem por mais dois anos também deve ser incluído no projeto, pois representará a possibilidade de remissão e no médio prazo trará significativa economia aos cofres públicos. Segundo os maiores especialistas no assunto, a probabilidade de se obter RM 5 ou zerar em menor espaço de tempo se dá com o uso de Nilotinibe ou Dasatinibe. Portanto, liberá-los como 1a opção pode representar significativa economia no médio e longo prazos. Para maiores informações, recomendo consultar a Dra. Carla Boquimpani e o Dr. Sérgio Franco, ambos do Rio de Janeiro.”</i></p>	<p>Os medicamentos dasatinibe e nilotinibe foram avaliados quanto a eficácia e segurança, comparados a imatinibe, como primeira linha de tratamento da LMC em adultos, conforme consta no apêndice metodológico deste PCDT. Os estudos incluídos demonstraram que o imatinibe é eficaz e seguro como primeira linha de tratamento da LMC em adultos. Novas avaliações poderão ser feitas em versões posteriores desse PCDT.</p>
<p><i>“Gostaria que fosse abordado a intolerância ao tratamento de segunda linha (dasatinibe ou nilotinibe). Enquanto se entende na Fig1 pág 14 que um inibidor de segunda linha pode ser iniciado em caso de intolerância ao imatinibe, não existe uma forma de trocar este inibidor em caso de intolerância, o que de forma alguma impediria o</i></p>	<p>Nos casos de intolerância ao tratamento de segunda linha (dasatinibe ou nilotinibe), segue para a terceira linha do tratamento que inclui qualquer ITQ restante ou conduta padronizada pelos Centros de Assistência de Alta Complexidade em</p>



<p><i>sucesso do outro inibidor de segunda geração. Um exemplo, tenho um paciente que apresenta derrame pleural com dasatinibe e não posso alterar para nilotinibe porque não há previsão de fornecimento de TKI para a terceira linha e os gestores entendem que esta mudança por intolerância ocasionaria em uma nova linha.”</i></p> <p><i>“Fornecimento pelo ministério do medicamento e terceira linha, qualquer que seja ele.”</i></p> <p><i>“Apenas gostaria de afirmar a importância de podermos usar Nilotinibe e Dasatinibe como terceira linha. Também comentar que alguns pacientes resistente a Imatinibe e que respondem bem ao inibidor de segunda linha, mas que evoluem com toxicidade grau 4 e precisam suspender, ocasionalmente, podem manter resposta retornando ao Imatinibe.”</i></p>	<p>Oncologia (CACON) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON).</p>
<p><i>“E fundamental que tenhamos terceira linha tanto para fase crônica e acelerada. Pacientes não responsivos ou com toxicidade grau 3/4 ao dasatinibe possam trocar para nilotinibe e vice e versa.”</i></p>	<p>Como demonstrado no esquema de tratamento (Quadro 4 do PCDT/Figura 1), os medicamentos dasatinibe ou nilotinibe são opções disponíveis como terceira linha de tratamento. Conforme consenso de especialistas, o nilotinibe está indicado para fase de transformação.</p>
<p><i>“A dose do Nilotinibe em 2. Linha é de 400 mg 12/12 hs e não 300 mg de 12/12 hs?”</i></p>	<p>No quadro 4 está descrita a dose de 300 mg/2x/dia, para a segunda linha em caso de falha ao imatinibe. 400 mg/2x/dia é recomendado apenas para o tratamento da fase de transformação.</p>
Monitoramento	
<p><i>“Os exames de monitoramento no primeiro ano são cariótipo e/ou PCR. No quadro 10 fica a impressão</i></p>	<p>Alteração realizada no texto do PCDT.</p>

<p>de que ambos os exames sejam necessários. Realize-se um ou o outro!”</p>	
Outras considerações	
<p><i>“Os critérios utilizados já se encontram desatualizados e um novo PCDT será necessário em breve. Recentemente o grupo GIMEMA (Baccarani, et al. Blood Adv 2019;3(24):4280-4290) publicou um guideline que altera os critérios de falha a terapia e de resposta ótima principalmente aos 24 meses, pacientes sem RMM devem trocar de terapia e a resposta profunda (RM 4 logs) passa ser o objetivo de tratamento neste mesmo período. O alcance da resposta profunda é fundamental pois está associado a 0% de progressão (Larson RA, et al. Leukemia. 2012;26(10):2197-2203), maior sobrevida (Hehlmann R, et al. J Clin Oncol. 2014;32(5):415-423) é o principal critério para descontinuação do tratamento que terapia enorme impacto orçamentário ao governo (Hughes TP, Ross DM. Blood. 2016 Mar 24. pii:blood-2016-01-694265).”</i></p>	<p>A recomendação no PCDT é que a avaliação da resposta terapêutica após 12 meses, pode ser realizada a qualquer momento, a depender da evolução do paciente e a critério médico.</p> <p>Entendemos a necessidade de atualizações constantes e esses tópicos serão abordados em uma versão posterior deste PCDT, uma vez que durante o fluxo de elaboração deste PCDT este documento ainda não havia sido publicado.</p>
<p><i>“8 anos de tratamento e cheia de dúvidas.”</i></p>	<p>Esperamos que esse documento possa auxiliar com o esclarecimento de dúvidas. É fundamental que o médico e equipe que acompanham o paciente a oriente sobre o tratamento, monitore os seus resultados e esclareça as suas dúvidas.</p>
<p><i>“É importante lembrar que nenhum paciente escolhe ter esta doença rara. Cada organismo reage de uma forma diferente. É dever o do governo garantir a saúde, quando necessário for, e providenciar o medicamento ao paciente, não importando a geração/ linha a que ele pertença /corresponda (se 1ª. , 2ª. 3ª. ,etc. não importa). A população</i></p>	<p>Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas são elaborados no intuito de oferecer para os pacientes o tratamento mais eficaz e seguro para a sua condição clínica, além de monitoramento adequado da resposta clínica ao longo da terapia.</p>

brasileira inteira paga altíssimos impostos durante a vida inteira, e temos que ter retorno destes impostos principalmente na área da saúde. É revoltante pensar quem um país pode se negar a fornecer para sua população medicamentos de alto custo que são necessários para salvar vidas. Mais uma vez, repito: Ninguém escolhe ter uma doença rara como está (LMC). Precisamos mudar este pensamento, precisamos começar a mudar a saúde deste País. O Brasil recolhe altíssimos impostos, como se fosse de 1º, mundo, e tem o dever devolver estes impostos para sua população.”

Foram anexados 26 documentos para análise. Destes dez eram referências duplicadas, um documento teve algum problema ao ser enviado e não foi possível abri-lo, quatro eram bulas do medicamento ponatinibe, dois eram da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), um da Divisão de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, um do Centro de Hematologia e Hemoterapia da UNICAMP e um da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), todos estes solicitando a de inclusão do ponatinibe como opção terapêutica no PCDT. Dentre as contribuições houve sugestões de correções de erros de digitação e padronização de nomenclaturas, todas foram acatadas e alteradas no texto. Segue abaixo o motivo de exclusão das demais referências enviadas (Quadro II).

Quadro II. Motivo de exclusão dos estudos anexados na consulta pública nº 02/2020

Estudo	Motivo de exclusão	Justificativa
Baccarani et al. 2019	Consenso baseado em opinião de especialista	O medicamento ponatinibe não entrou no escopo da atualização desta DDT. Novas avaliações poderão ser feitas em versões posteriores desta diretriz.
Cortes et al. 2018	Estudo fase 2 do medicamento ponatinibe	
Cortes et al. 2013	Estudo fase 2 do medicamento ponatinibe	

Hochhaus et al. 2020	Consenso baseado em opinião de especialista	
Lipton et al. 2016	Estudo fase 3 do medicamento ponatinibe	
Jabbour et al. 2015	Análise de três relatos de caso	

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 87ª reunião do Plenário, realizada nos dias 3 e 4 de junho de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 520/2020. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.

DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 4, DE 1º DE MARÇO DE 2021

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

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

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

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 520/2020 e o Relatório de Recomendação nº 528 – Junho de 2020 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral de leucemia mieloide crônica do adulto, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 1.219/SAS/MS, de 04 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 215, de 05 de novembro de 2013, Seção 1, páginas 45 a 52.

LUIZ OTAVIO FRANCO DUARTE
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES 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 2017¹. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer – INCA/MS estimou, para 2020-2022, 10.810 novos casos de leucemias, por ano², e, destes, a deduzir de dados históricos anuais no SUS, a LMC deve representar 10%. Em 2019, foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia de LMC do adulto, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), apontando para uma prevalência de cerca de 15.892 casos desta doença no Brasil.

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*) com o gene ABL1 (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*). Este gene de fusão, BCR-ABL1, resulta na expressão de uma proteína, que é uma tirosinoquinase, com papel central na patogênese da LMC³.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da leucemia mieloide crônica do adulto. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

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

- C92.1 Leucemia Mieloide Crônica

3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL E CLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

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

Caracterização da LMC em Fase Crônica (LMC-C)

A LMC-C apresenta-se com leucocitose ($12-1.000 \times 10^9/L$, com mediana de $100 \times 10^9/L$). Não se observa displasia significativa da medula óssea. Os blastos geralmente estão abaixo de 2% da leucometria global. Observa-se basofilia absoluta e a eosinofilia é comum. Monocitose absoluta pode estar presente, porém com os monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, em que a LMC pode 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. Ao exame da medula óssea, a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico, com os blastos, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea; se estão 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 um número aumentado de megacariócitos, aumento do volume do baço e um pior prognóstico.

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

Caracterização da LMC em Fase de Transformação (LMC-T)

A LMC-T é caracterizada por:

- a) Aumento persistente da leucometria ($> 10 \times 10^9/L$) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia;
- b) trombocitose ($> 1.000 \times 10^9/L$) não responsiva à terapia;
- c) trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9/L$) e não devida à terapia;

- d) evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica;
- e) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico;
- f) 10%-19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;
- g) anormalidades cromossômicas adicionais nas células Ph⁺ (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo17q, trissomia 19), cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2, ao diagnóstico; ou
- h) qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph⁺ adquirida durante a terapia.

Os critérios de a a d estão mais associados à transição de LMC-C para LMC-T, enquanto os critérios e e f são mais indicativos de uma transição entre as LMC-T e a LMC-B. Embora modificações e novas sugestões desses critérios venham sendo sugeridos, recomenda-se que eles sejam tomados como indicativos de progressão de doença. A LMC-T normalmente se apresenta resistente ao tratamento medicamentoso.

Caracterização da LMC em Fase Blástica (LMC-B)

A LMC-B, **também chamada de crise blástica**, é diagnosticada quando:

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

Estratificação por Risco

O escore de 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 com agente único, tipicamente O bussulfano. O volume do baço e a porcentagem de blastos foram mais fortemente associados a menor 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 terapia⁶.

A análise de risco EUTOS foi avaliada em estudo europeu quanto ao tratamento e desfecho em casos de LMC. Foi derivada de análise multivariada de 2.060 pacientes tratados com imatinibe entre os anos de 2002 e 2006⁷.

As fórmulas para cálculo e a classificação de risco com base nesses critérios de estratificação encontram-se resumidas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Determinação do risco pelos escores de Sokal, Hasford e EUTOS⁵⁻⁷.

Critério	Fórmula de cálculo	Definição de risco
Sokal et al. 1984⁵	$\exp [0,0116 \times \text{idade (em anos)} - 43,4] + [0,0345 \times \text{tamanho do baço (em cm)} - 7,51] + [0,188 \times (\text{plaquetas (109/L)/700})^2 - 0,563] + [0,0887 \times \text{blastos (em \%)} - 2,10]$	<p>Baixo risco: <0,8</p> <p>Risco intermediário: 0,8 - 1,2</p> <p>Alto risco: > 1,2</p>
Hasford et al. 1998⁶	$[0,6666 \times \text{idade (0 quando idade <50 anos; 1 caso contrário)}] + [0,0420 \times \text{tamanho do baço (em cm)}] + [0,0584 \times \text{blastos (em \%)}] + [0,0413 \times \text{eosinófilos (em \%)}] + [0,2039 \times \text{basófilos (0 quando basófilos <3\%; 1 caso contrário)}] + [1,0956 \times \text{contagem de plaquetas (0 quando plaquetas <1.500 x 109/ L; 1 caso contrário)}] \times 1.000]$	<p>Baixo risco: ≤ 780</p> <p>Risco intermediário: 781-1.480</p> <p>Alto risco: >1.480</p>
EUTOS⁷	$[7 \times \text{basófilos (em \%)}] + [4 \times \text{baço (em cm)}]$ <p>O escore EUTOS avalia a probabilidade de não se atingir remissão molecular completa aos 18 meses: $\exp [-2,1007 + 0,0700 \times \text{basófilos} + 0,0402 \times \text{tamanho do baço (em cm)}] / [1 + \exp (-2,1007 + 0,0700 \times \text{basófilos} + 0,0402 \times \text{tamanho do baço (em cm)})]$</p>	<p>Baixo risco (pontuação <87) e alto risco (pontuação ≥ 87)</p>

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.html⁸.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com idade ≥19 anos com diagnóstico confirmado de LMC.

Devem ser observados os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) para a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue

de cordão umbilical, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS.

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

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso do respectivo medicamento ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado neste protocolo.

6. TRATAMENTO

O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, os critérios objetivos de segurança, eficácia e efetividade dos medicamentos, a finalidade do tratamento e o(s) medicamento(s) previamente utilizado(s).

A despeito da disponibilidade dos inibidores de tirosinoquinase (ITQ), medicamentos que alteraram sobremaneira a evolução da LMC e os resultados do seu tratamento, o TCTH alogênico continua a ser uma alternativa terapêutica dessa leucemia, mandatória em alguns casos. Daí, deve-se proceder à tipagem HLA dos pacientes e sua inclusão no REREME/INCA/MS, para uma eventual busca de seus potenciais doadores.

A hidroxiureia deve ser utilizada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto os resultados dos exames que confirmem o diagnóstico de LMC estão sendo aguardados⁹.

Confirmado o diagnóstico, o mesilato de imatinibe é primeira linha de tratamento dos casos de LMC.

As fases crônica, de transformação e blástica da LMC podem assim se apresentar ao primeiro diagnóstico; como evolutivas de fase anteriormente diagnosticada e tratada (ou seja, de FC para FT, de FC para FB ou de FT para FB); ou como regressivas pelo efeito terapêutico (ou seja, de FB

para FT, de FB para FC e de FT para FC). Assim, a sequência de medicamentos varia conforme esse *status*.

No caso de o efeito terapêutico do ITQ ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de FB para FT ou FC; de FT para FC) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

6.1 Tratamento medicamentoso da LMC em fase crônica

O tratamento de 1ª linha de pacientes com LMC em fase crônica é o inibidor da tirosinoquinase (ITQ) mesilato de imatinibe. Estudos que avaliaram outros inibidores de ITQ para a 1ª linha terapêutica (nilotinibe e dasatinibe) mostraram que eles promovem uma taxa maior de resposta precoce, porém sem impacto na sobrevida global dos doentes. Os estudos de seguimento de longo prazo, mais adequados, investigaram e comprovaram a segurança apenas para o imatinibe^{10,11}.

A conduta terapêutica inicial não é alterada pela classificação de risco do paciente. Essa classificação importa para prever a resposta terapêutica, durante o tratamento do paciente. Dessa forma, na ocorrência de toxicidade insuperável ou de falha terapêutica observada no curso do tratamento, é necessário trocar o ITQ, e a escolha do próximo ITQ a ser utilizado pelo paciente deverá levar em consideração o perfil clínico de cada indivíduo e as contraindicação e toxicidade de cada fármaco (ver a **Tabela 1** – Controle da toxicidade).

A avaliação da resposta terapêutica pode seguir recomendação já estabelecida na literatura científica, como a disponibilizada pela *Leukemianet*^{8,10} (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Avaliação da resposta terapêutica^{8,10}.

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
Antes do tratamento (linha de base)		Alto risco Principal via AAC/Ph+	
3 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph ≤35% (RCC)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 36%-95%	Não RHC* Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤1%* Ph +0% (RCC)	BCR-ABL ^{IS} 1%-10%* Ph+ 1%-35% (RCP)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
12 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤ 0,1%* (RMM)	BCR-ABL ^{IS} 0,1%-1%*	BCR-ABL ^{IS} >1%* Ph+ >0%
A qualquer tempo acima de 12 meses.	RMM ou resultado melhor	AAC/Ph- (-7, ou 7q)	Perda de RHC Perda de RCC Perda de RMM (confirmar)** Mutações AAC/Ph+

Ph: cromossomo Philadelphia.

AAC/Ph+: alterações adicionais em células com cromossomo Philadelphia positivo.

IS: BCR-ABL na Escala Internacional. BCR: gene *breakpoint cluster region protein*; ABL: gene *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*.

RCC: resposta citogenética completa. RHC: resposta hematológica completa. RCP: resposta citogenética parcial.

RMM: resposta molecular maior.

AAC/Ph-: alterações adicionais em células com cromossomo Philadelphia negativo.

* Um ou os dois; ** em dois exames consecutivos, dos quais um ≥ 1%.

6.1.1. Falha terapêutica

Caso seja detectada falha terapêutica, deve-se proceder a novos exames:

- Mielograma: para determinar a fase da doença;
- cariótipo: para avaliação da evolução clonal; e
- pesquisa de mutações de ponto no gene BCR-ABL.

6.1.2. Esquema terapêutico

O tratamento da LMC em fase crônica se faz em sequência de linhas terapêuticas, conforme a resposta obtida.

No caso de a LMC-C ser resultante do efeito terapêutico que fez regredir a FT ou FB para a FC, não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

1ª linha - Meslato de Imatinibe

A dose do mesilato de imatinibe preconizada é de 400mg/dia, tomada com água logo após a maior refeição do dia. Em caso de toxicidade, ver a **Tabela 1**.

Estudos que avaliaram doses mais elevadas (600-800mg/dia) não comprovaram benefício a longo prazo. Os estudos TOPS¹¹ e CML4¹² mostraram que os pacientes que usaram 800mg/dia tinham resposta citogenética e molecular mais precoce, porém com maior toxicidade e

suspensão do tratamento comparativamente ao grupo que usou dose maior. Também não se observou benefício em termos de sobrevida global com doses mais elevadas.

2ª linha – Dasatinibe ou Nilotinibe

Em caso de falha terapêutica ou de toxicidade insuperável ao mesilato de imatinibe, preconiza-se o dasatinibe ou o nilotinibe, a depender da mutação da LMC e da segurança do medicamento especificamente para o paciente.

A dose do **dasatinibe** preconizada é de 100mg/dia, uma vez ao dia, durante ou não uma refeição, pela manhã ou à noite.

A dose do **nilotinibe** preconizada é de 800mg/dia (400mg duas vezes ao dia, com água), pelo menos duas horas após ter ingerido algum alimento, esperando pelo menos uma hora para ingerir novamente algum alimento.

Em caso de toxicidade, ver as **tabelas 2** (dasatinibe) e **3** (nilotinibe).

O **Quadro 3** exhibe o perfil de sensibilidade aos ITQ para o tratamento de segunda linha da LMC na presença de mutações:

Quadro 3 - Tratamento da LMC com inibidores de tirosinoquinase de acordo com a presença de mutações^{13, 14}.

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

Não tendo sido detectada nenhuma das mutações, pode-se optar pelo dasatinibe como o ITQ de 2ª linha, vez que o nilotinibe cursa com menor adesão, por ser administrado em duas tomadas e longe das refeições.

3ª linha

Indicada em caso de falha terapêutica ou toxicidade insuperável ao tratamento de 2ª linha.

O tratamento de 3ª linha da LMC é de prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

A 3ª linha terapêutica da LMC-C deve levar em consideração o ITQ de 2ª linha utilizado e o perfil de resistência observado ou considerar o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, preferencialmente de medula óssea (TMO).

6.2. Tratamento da fase de transformação e da fase blástica

As fases de transformação e blástica da LMC podem assim se apresentar ao primeiro diagnóstico (casos recém-diagnosticados) ou como evolutivas de fase anteriormente diagnosticada e tratada (ou seja, FC para FT, de FC para FB ou de FT para FB) ou como regressivas pelo efeito terapêutico (ou seja, de FB para FT).

O uso de ITQ no tratamento da LMC em fase de transformação e em crise blástica apresenta resultados inferiores àqueles obtidos quando na fase crônica. Ademais, os estudos que avaliaram o uso de ITQ de segunda linha mostraram taxas de resposta citogenética baixas¹⁶⁻²⁰.

O tratamento da LMC em fase de transformação e blástica depende do(s) tratamento(s) prévio(s) a que o paciente se submeteu. Em geral, as opções são semelhantes às dos pacientes com LMC de fase crônica, mas os pacientes com LMC em fase de transformação e blástica são menos propensos a obter uma resposta de longo prazo a qualquer dos medicamentos²¹. O tratamento também vai depender da elegibilidade do paciente e da disponibilidade de doador para o TCTH²².

É importante ressaltar que a fase blástica da LMC pode evoluir para leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda. Nesta eventualidade, deve-se observar os respectivos protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

6.2.1. Esquema terapêutico

O tratamento da LMC em fases de transformação e blástica se faz em sequência de linhas terapêuticas, conforme os tratamentos anteriores e a resposta obtida.

No caso de o efeito terapêutico ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de FB para FT ou FC; de FT para FC) não se modifica o esquema terapêutico nem a dose já em uso, ou seja, o tratamento continuará a ser, conforme o caso, o da fase de transformação ou da fase blástica.

1ª linha - Meslato de Imatinibe

Ao primeiro diagnóstico, a dose recomendada para o tratamento da LMC em 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.

Se o caso é de FT ou FB evolutiva de LMC já tratada, há de se verificar o(s) ITQ já utilizado(s), não podendo ser repetido(s), impondo-se o TCTH alogênico tão logo seja viável.

2ª linha – Dasatinibe ou Nilotinibe

Em caso de falha terapêutica ou toxicidade insuperável ao meslato de imatinibe, preconiza-se o dasatinibe ou o nilotinibe, a depender da fase (se FT ou FB) e da mutação (ver o **Quadro 3**) da LMC, da segurança do medicamento especificamente para o paciente e do(s) ITQ já utilizado(s), não podendo ser repetido(s), impondo-se o TCTH alogênico tão logo seja viável.

A dose recomendada do dasatinibe para o tratamento da LMC nas fases de transformação e blástica é de 140 mg/dia. Na crise blástica, essa dose pode ser elevada até 180 mg/dia. O medicamento pode ser ingerido em jejum ou com alimentos, uma vez ao dia, logo após a maior refeição do dia.

O nilotinibe somente é indicado para a LMC em fase de transformação (400 mg duas vezes ao dia), pois não existem dados quanto à sua utilização em fase blástica.

Apesar da falta de uma definição concreta²³⁻²⁸, pacientes podem apresentar pior adesão ao nilotinibe, devido ao uso em mais de uma tomada por dia e fora do horários das refeições^{27, 28}.

3ª linha – Fase de transformação

O tratamento de 3ª linha da LMC em fase de transformação é de prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

Para os pacientes com LMC em fase de transformação que não se beneficiaram dos tratamentos de 1ª e 2ª linhas e que são candidatos ao TCTH alogênico, recomenda-se como terapia um ITQ (não utilizado na 2ª linha), seguido do TCTH alogênico, preferencialmente o TMO, em vez de se proceder imediatamente ao transplante.

Para os pacientes com LMC em fase de transformação evolutiva de fase crônica ou regressiva de fase blástica que são candidatos ao TCTH alogênico, preferencialmente o TMO, preconiza-se como terapia um ITQ (a depender dos medicamentos já utilizados), seguido do TCTH alogênico, preferencialmente o TMO, em vez de se proceder imediatamente ao transplante.

3ª linha – Fase blástica

O tratamento de 3ª linha da LMC em fase blástica é de prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

O transplante não é indicado para caso de LMC em crise blástica, a menos que ela regrida, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior (FT ou FC). Volta-se a ressaltar que a fase blástica da LMC pode evoluir para leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda. Nesta eventualidade, deve-se observar os respectivos protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

Apesar dos riscos de morbidade e mortalidade a curto prazo, o TMO alogênico é potencialmente curativo em fase de transformação e blástica. Portanto, a conduta inicial de um paciente com LMC em fase de transformação ou blástica inclui tanto a pesquisa de um doador quanto o tratamento com um ITQ^{29, 30}.

Procede-se ao TCTH alogênico, preferencialmente o TMO, uma vez que uma resposta máxima a um tratamento prévio tenha sido obtida. O raciocínio para esta conduta é que o sucesso do TCTH é mais provável em pacientes com doença relativamente controlada.

Porém, se o doente é elegível para o TCTH alogênico e há doador disponível, o transplante se impõe e, até à realização do transplante, o doente deverá ser mantido sob tratamento (ITQ ou quimioterapia).

Nos casos inelegíveis para TCTH, os doentes devem ser tratados paliativamente, para controle de sintomas e sinais, inclusive das manifestações hematológicas.

O **Quadro 4** resume o tratamento da LMC, conforme anteriormente preconizado, lembrando que, no caso de o efeito terapêutico do ITQ ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de FB para FT ou FC; de FT para FC) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

Quadro 4 - Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto

FASE	LINHA	MEDICAMENTO	DOSE		OBSERVAÇÃO
Todas	NA	Hidroxiureia	Inicial	Manutenção	Para citorredução (controle da leucocitose ou trombocitose).
			2g/dia	1-2g/dia	Dose inicial de 3-4g/dia se necessário, mas por curto tempo.
Crônica	1ª	Imatinibe	400mg/dia	NA	Dose mínima = 300 mg/dia. Sem benefício dose > 400 mg/dia.
		Interferona	5 milhõesUI/m2/dia	NA	Alternativa ao Imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia.
	2ª	Dasatinibe	100mg/dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia. (*)
		Nilotinibe	800mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia. (*)
	3ª	Padronizado pelo hospital.	NA	NA	Conduta e fornecimento da responsabilidade do hospital. Considerar o TCTH-alogênico.
	Transformação (acelerada)	1ª	Imatinibe	600mg/dia	NA
2ª		Dasatinibe	140mg/dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia. (*)
		Nilotinibe	800mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose mínima de 600mg/dia e máxima de 800mg/dia. (*)
3ª		Padronizado pelo hospital.	NA	NA	Conduta e fornecimento da responsabilidade do hospital. Considerar o TCTH-alogênico.
Blástica (aguda)	1ª	Imatinibe	600mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 800mg/dia. (*)
	2ª	Dasatinibe	140mg/dia	NA	Dose máxima de 180mg/dia. (*)
	3ª	Padronizado pelo hospital.	NA	NA	Conduta e fornecimento da responsabilidade do hospital. Poliquimioterapia. Considerar o TCTH alogênico.

NA = não se aplica; TCTH = transplante de células-tronco hematopoéticas.

(*) Dependendo da resposta terapêutica e dos eventos adversos observados, a dose poderá ser ajustada (aumento, redução ou suspensão temporária).

Nota: No caso de o efeito terapêutico ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de blástica para de transformação ou crônica; de transformação para crônica) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

7. CASOS ESPECIAIS

7.1 Gestantes

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 leucocitoaferezes para controle da hiperleucocitose. Pacientes em uso de ITQ e que engravidam devem ser orientadas a interromper o uso desses medicamentos de imediato, vez que são contraindicados durante a gravidez.

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.

7.2 Mutação T315i

Em caso de LMC com mutação T315 em fase crônica e de transformação, os pacientes podem ser tratados com alfa-interferona até a realização do TCTH alogênico, preferencialmente o de medula óssea (TMO). Neste caso, deverá ser utilizado adicionalmente citarabina na dose de 10 mg/m² de 12/12 h.

Como já dito anteriormente, o transplante não é indicado para caso de LMC em crise blástica, a menos que ela regrida, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior (FT ou FC). Volta-se a ressaltar que a fase blástica da LMC pode evoluir para leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda. Nesta eventualidade, deve-se observar os respectivos protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

7.3 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		Diminui os níveis plasmáticos do imatinibe	
Cetoconazol	Eritromicina, Itraconazol	Carbamazepina	Fenobarbital
Ciclosporina	Toranja (grapefruit)	Dexametasona	Fenitoína

Aumenta os níveis plasmáticos do imatinibe	Diminui os níveis plasmáticos do imatinibe
Claritromicina	Erva de São João Rifampicina Rifabutina

No **Quadro 6** são apresentadas as principais interações medicamentosas do dasatinibe³².

Quadro 6 - Interações medicamentosas do dasatinibe³²

Aumenta os níveis plasmáticos do dasatinibe	Diminui 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 nilotinibe³³.

Quadro 7 - Interações medicamentosas do nilotinibe³³

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

Deve-se evitar o uso concomitante do nilotinibe com medicamentos com potencial de alargamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Ver a 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 hidroxiureia³⁴

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

No **Quadro 9** foram apresentadas as principais interações medicamentosas da α -interferona³⁵.

Quadro 9 - Interações medicamentosas da alfa-interferona³⁵

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

8. MONITORAMENTO

A monitorização laboratorial da LMC pode ser procedida conforme especificado no **Quadro 10**.

O tratamento deve ser mantido enquanto não se observar falha, progressão ou toxicidade grau 3 ou 4, nas respectivas linhas terapêuticas. Não se indica a interrupção do tratamento fora de estudos clínicos.⁹

Quadro 104 - Monitoramento laboratorial do tratamento da leucemia mieloide crônica com o imatinibe

MONITORAMENTO	
Ao diagnóstico	Cariótipo (com mínimo 20 metáfases PH+) na MO ou PCR qualitativo para definir tipo de transcrito no SP.
Durante o tratamento	PCR quantitativo a cada 3 meses até RMM, após a cada 3 a 6 meses no SP. Cariótipo aos 3, 6 e 12 meses até RCC, após a cada 12 meses na MO



MONITORAMENTO	
Na falha terapêutica ou progressão leucêmica	PCR quantitativo, análise de mutação e cariótipo. Imunofenotipagem em caso de crise blástica no SP ou na MO.
Alerta	Repetir análise molecular e citogenética mais frequentemente. Cariótipo na MO em caso de alterações mielodisplásicas ou alterações citogenéticas adicionais em células Ph negativas.

Adaptado de *Leukemianet* 2013¹⁵.

MO: medula óssea; PCR: reação em cadeia da polimerase; SP: sangue periférico; RMM: resposta molecular maior; RCC: Resposta Citogenética Completa.

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

Tabela 1 – Controle da toxicidade do mesilato de imatinibe

Fase	Conduta
Hematológica	
Fase crônica	
Neutrófilos < 1.000/mm ³ (no início do tratamento. É tolerado até 500/mm ³ , caso o paciente permaneça afebril) ou plaquetas < 50.000/mm ³)	Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos > 1.500/mm ³ ou de plaquetas ≥ 75.000/mm ³ e reintroduzir o medicamento na mesma dose. Se se observar recorrência da toxicidade, suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos > 1.500/mm ³ ou de plaquetas ≥ 75.000/mm ³ e reintroduzir o medicamento na dose de 300 mg/dia. Considerar posterior escalonamento da dose. Em caso de múltiplas recorrências da toxicidade, considerar a troca para o dasatinibe ou o nilotinibe.
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos recorrentes de anemia sintomáticos ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar na anemia aguda).
Fase de transformação e crise blástica	
Neutrófilos < 500/mm ³ ou plaquetas < 10.000/mm ³ sem sangramento	Se a contagem das células sanguíneas for relacionada à doença, manter a dose do medicamento ou considerar o aumento da dose (máximo de 800 mg/dia). Se não relacionada à doença, reduzir a dose 1 nível de alteração de dose (ver adiante). Se a toxicidade persistir por 2 semanas, apesar da redução da dose, reduzir a dose do medicamento 2 níveis abaixo (ver adiante). Se persistir por mais 4 semanas, mesmo com a nova dose,

Fase	Conduta
	<p>suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos esteja > 1.000/mm³ ou de plaquetas > 20.000/mm³ e reintroduzir o medicamento na dose de 300 mg/dia. Considerar posterior escalonamento da dose.</p> <p>Em caso de múltiplas recorrências de toxicidade, considerar a troca para o dasatinibe ou o nilotinibe.</p> <p>Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas.</p>
<p>Hemoglobina < 8,0 g/dl</p>	<p>Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos de toxicidade recorrente sintomática ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar a dose do medicamento em caso de anemia aguda).</p>
Não hematológica (condutas gerais)	
<p>Grau 3</p>	<p>Utilizar as medidas específicas listadas abaixo. Se a toxicidade for persistente, tratar como grau 4.</p>
<p>Grau 4</p>	<p>Interromper o imatinibe até toxicidade grau 1. Reintroduzir numa dose com 1 nível de alteração de dose (não menos que 300 mg/dia). Considerar troca pelo nilotinibe ou o dasatinibe.</p>
Não hematológica (condutas específicas)	
Sintomas específicos	
<p>Diarreia</p>	<p>Terapia de suporte.</p>
<p>Edema</p>	<p>Terapia de suporte e diurético.</p>
<p>Derrame pleural ou pericárdico</p>	<p>Considerar ecocardiograma para avaliar a função ventricular. Terapia de suporte; diurético; redução ou interrupção temporária ou definitiva do imatinibe.</p>
<p>Intolerância gástrica</p>	<p>Tomar o imatinibe com alimentos e água.</p>
<p>Câimbras, artralgias ou mialgias.</p>	<p>Tratamento sintomático; reposição de cálcio ou magnésio.</p>
<p>Exantema (<i>rash cutâneo</i>) Graus 1 e 2</p>	<p>Tratamento tópico e anti-histamínico oral.</p>
<p>Exantema (<i>rash cutâneo</i>) Graus 3 e 4: Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo ≥ 50%</p>	<p>Interromper o imatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/Kg). Reintroduzir o imatinibe gradualmente (100 mg/semana).</p>



Fase	Conduta
------	---------

da superfície corpórea;
dermatite bolhosa ou
ulcerativa.

Hepática

Grau 2

Elevação da aspartato
aminotransferase/transamin
ase glutâmico-oxalacética
[AST (TGO)] ou da 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 a dose de acordo com a situação clínica (ver o nível 1 de alteração de dose, abaixo).

≥ Grau 3

Elevação da AST 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 que a dosagem de AST ou ALT esteja ≤ 2,5x LSN ou de bilirrubina total esteja ≤ 1,5 x LSN. Reintroduzir o medicamento com redução da dose (nível 1 de alteração de dose).

Níveis de alteração da dose do mesilato imatinibe

Fase crônica

Fase crônica 0	Nível de dose do imatinibe: 400 mg/dia
Fase crônica -1	Nível de dose do imatinibe: 300 mg/dia

Fase de transformação e crise blástica

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

LSN: limite superior da normalidade.

Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - Chronic myelogenous leukemia*³⁶.

Na **Tabela 2** estão descritas as condutas em caso de toxicidade do dasatinibe

Tabela 2 – Controle da toxicidade do dasatinibe

Fase	Conduta
Hematológica	
Fase crônica	
<p>Neutrófilos < 500/mm³ ou plaquetas < 50.000/mm³</p>	<p>Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos esteja > 1.000/mm³ ou de plaquetas ≥ 50.000/mm³. Se tempo para recuperação for ≤ 7 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose, e se > 7 dias, reduzir a dose em 1 nível de alteração. Considerar posterior escalonamento da dose.</p> <p>Em caso de múltiplas recorrências de toxicidade, considerar a troca pelo nilotinibe.</p>
<p>Hemoglobina < 8,0 g/dl</p>	<p>Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos de toxicidade sintomática recorrente ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar a dose do medicamento em caso de anemia aguda).</p>
Fase de transformação e crise blástica	
<p>Neutrófilos < 500/mm³ ou plaquetas < 10.000/mm³ sem sangramento</p>	<p>Se as contagens forem relacionadas à doença, manter dose do medicamento ou aumentar a dose (máximo de 180 mg/dia).</p> <p>Se não relacionadas à doença, suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos esteja > 500/mm³ ou de plaquetas ≥ 20.000/mm³. Reintroduzir o medicamento com a mesma dose anterior. Se houver recorrência da toxicidade, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração de dose. Em caso de nova recorrência, suspender o medicamento e reintroduzi-lo com 2 níveis de alteração dose (ver abaixo). Considerar posterior escalonamento da dose.</p> <p>Em caso de múltiplas recorrências de toxicidade, considerar a troca para o nilotinibe.</p> <p>Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas.</p>
<p>Hemoglobina < 8,0 g/dl</p>	<p>Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos de toxicidade sintomática recorrente ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar a dose do medicamento em caso de anemia aguda).</p>
Não hematológica (condutas gerais)	
Grau 3	



Fase	Conduta
Utilizar medidas específicas listadas abaixo. Se a toxicidade for persistente, tratar como grau 4.	
Grau 4	
Interromper o dasatinibe até toxicidade grau 1. Reintroduzi-lo com uma dose menor a depender da gravidade da toxicidade ou trocar para o nilotinibe.	
Não hematológica (condutas específicas)	
Sintomas específicos	
Diarreia	Terapia de suporte.
Edema	Terapia de suporte, diuréticos.
Derrame pleural ou pericárdico	Considerar ecocardiograma para avaliar a função ventricular. Diuréticos, toracocentese de alívio, pericardiocentese.
Derrame pleural ou pericárdico Grau 2 Sintomas apesar do uso de diuréticos e ≤ 2 toracocenteses de alívio.	Suspender o dasatinibe até melhora dos sintomas e reintroduzi-lo na mesma dose. Se houver recorrência da toxicidade, suspender o dasatinibe até melhora e reintroduzir o medicamento numa dose menor.
Derrame pleural ou pericárdico Grau 3 Necessidade de suplementação de oxigênio, ≥ 3 toracocenteses de alívio, pleurodese ou drenagem torácica; derrame pericárdico sintomático.	Suspender o dasatinibe até melhora dos sintomas e prescrever corticoterapia de curta duração (prednisona 20 mg/dia durante 3 dias). Reintroduzir o dasatinibe numa dose menor. Se houver recorrência da toxicidade, reduzir novamente a dose do dasatinibe após a resolução dos sintomas ou trocá-lo pelo nilotinibe.
Intolerância gástrica	Tomar o medicamento durante uma refeição e água (mínimo 300mL). Evitar o uso de bloqueador H2 e dos bloqueadores de bomba de prótons. Se necessário, utilizar antiácido 2 horas antes ou 2 horas depois da tomada do dasatinibe.
Câimbras, artralguas ou mialgias	Tratamento sintomático; reposição de cálcio ou magnésio.
Exantema (<i>rash</i> cutâneo) Grau 1 e 2	Tratamento tópico e anti-histamínico oral.
Exantema (<i>rash</i> cutâneo) Grau 3 e 4	Interromper o dasatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/Kg). Reintroduzir o dasatinibe gradualmente (20 mg/semana). Considerar a troca pelo nilotinibe.

Fase	Conduta
Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo $\geq 50\%$ da superfície corpórea; dermatite bolhosa ou ulcerativa.	

Níveis de dose do dasatinibe	
Fase crônica	
Fase crônica 0	Nível de dose do dasatinibe: 100 mg/dia
Fase crônica -1	Nível de dose do dasatinibe: 80 mg/dia
Fase de transformação e crise blástica	
Fase de transformação/crise blástica 0	Nível de dose do dasatinibe: 140 mg/dia
Fase de transformação/crise blástica -1	Nível de dose do dasatinibe: 100 mg/dia
Fase de transformação/crise blástica -2	Nível de dose do dasatinibe: 80 mg/dia

Em todos os casos de toxicidade grau 4 e nos casos de graus 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 condutas em caso de toxicidade do nilotinibe.

Tabela 3 – Controle da toxicidade do nilotinibe

Fase	Conduta
Hematológica	
Fase crônica	
Neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$	Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos seja $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ou de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$. Se tempo para recuperação for < 14 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose e se for ≥ 14 dias, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração de dose. Considerar posterior escalonamento da dose. Em caso de múltiplas recorrências de toxicidade, considerar a troca pelo dasatinibe.

Fase	Conduta
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos de toxicidade sintomática recorrente ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar a dose em caso de anemia aguda).
Fase de transformação e crise blástica	
Neutrófilos < 500/mm ³ ou plaquetas < 20.000/mm ³ sem sangramento	<p>Se a contagem for relacionada à doença, manter a dose do medicamento.</p> <p>Se não relacionada à doença, suspender até a contagem seja de neutrófilos > 1.000/mm³ ou de plaquetas ≥ 20.000/mm³. Se tempo para recuperação for < 14 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose e se for ≥14 dias, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração. Considerar posterior escalonamento da dose.</p> <p>Em caso de múltiplas recorrências, considerar a troca pelo dasatinibe.</p> <p>Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas.</p>
Hemoglobina < 8,0 g/dl	Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos de toxicidade sintomática recorrente ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar em caso de anemia aguda).
Não hematológica (condutas gerais)	
Grau 3	
Utilizar medidas as específicas listadas abaixo. Se a toxicidade for persistente, tratar como grau 4.	
Grau 4	
Interromper o nilotinibe até a toxicidade seja classificada como grau 1. Reintroduzir o medicamento com redução da dose. Considerar troca pelo dasatinibe.	
Não hematológica (condutas específicas)	
Sintomas específicos	
Diarreia	Terapia de suporte.
Câimbras, artralgias ou mialgias.	Tratamento sintomático; reposição de cálcio ou magnésio.
<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	Interromper o imatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/Kg). Reintroduzir o nilotinibe gradualmente (200 mg/semana). Considerar troca pelo dasatinibe.

Fase	Conduta
<p>generalizada; descamação cobrindo $\geq 50\%$ da superfície corpórea; dermatite bolhosa ou ulcerativa.</p>	
Hepática e pancreática	
<p>Grau 2</p> <p>Elevação da AST (TGO) ou ALT (TGP) $>2,5x$ LSN; bilirrubina total $> 1,5x$ LSN</p>	<p>Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; manter a dose do medicamento ou reduzi-la de acordo com a situação clínica.</p>
<p>\geq Grau 3</p> <p>Elevação da AST ou ALT $> 5x$ LSN; bilirrubina total $> 3x$ LSN; amilase $> 2x$ LSN; lipase $> 2x$ LSN</p>	<p>Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; interromper o nilotinibe até que a dosagem de AST ou ALT seja $\leq 2,5x$ LSN, de bilirrubina total $\leq 1,5x$ LSN, de amilase $\leq 1,5x$ LSN ou de lipase $\leq 1,5x$ LSN. Reintroduzir o medicamento com redução de 1 nível de alteração da dose.</p>
Cardíaca - Intervalo QT	
<p>ECG com QTcF > 480 ms</p>	<p>Suspender o nilotinibe e outros medicamentos com potencial de alargamento do intervalo QT. Dosar magnésio e potássio e, caso estejam abaixo do LSN, proceder à correção dos níveis séricos. Após 2 semanas, se o QTcF estiver < 450 ms e até 20 ms do ECG basal, retornar com a mesma dose do medicamento; mas se o QTcF estiver 450 - 480 ms ou > 20 ms do ECG basal, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração. Se houver recorrência da toxicidade, considerar a troca pelo dasatinibe ou suspender o nilotinibe por 2 semanas e reintroduzi-lo com redução de 2 níveis de alteração.</p>
Níveis de dose do nilotinibe	
0	Nível de dose do nilotinibe: 400 mg 12/12h
-1	Nível de dose do nilotinibe: 400 mg/dia
-2	Nível 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.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide crônica devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e acompanhar clínica e laboratorialmente os pacientes.

Além da familiaridade que tais hospitais guardam com a avaliação diagnóstica, tratamento e controle de eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

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

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os receptores transplantados originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário,

com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

NOTA 1 - O mesilato de imatinibe (para uso em 1ª linha), além do dasatinibe e do nilotinibe (para uso em 2ª linha), 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 de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“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 e de 2ª linhas terapêuticas, compatíveis, respectivamente, com o mesilato de imatinibe e o dasatinibe ou nilotinibe, seja o hospital público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 – A aquisição pelo Ministério da Saúde e o fornecimento pelas Secretarias de Saúde não anulam a obrigatoriedade da solicitação, autorização e registros dos respectivos procedimentos em APAC.

NOTA 3 – Os seguintes procedimentos se encontram no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA-SUS, e são autorizados por APAC para a quimioterapia da LMC 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

NOTA 4 – Quando o mesilato de imatinibe é associado a outros antineoplásicos do esquema terapêutico da LMC em fase blástica, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para o respectivo procedimento de quimioterapia.

NOTA 5 – No caso de o efeito terapêutico ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de FB para FT ou FC; de FT para FC) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso, mantendo-se o registro do mesmo procedimento.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

11. 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, Pffirmann 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, Pffirrmann 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. *Br J Haematol*. 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. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 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, McMorrow 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.

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 hidroxureia na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

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

- a hidroxureia 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 hidroxureia - 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 hidroxureia; 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:

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 existem 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 suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;
- efeitos adversos da alfa-interferona - 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, náusea, 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/transferases, 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 dispnéia 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:

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 suspender 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 meu médico:

- efeitos adversos: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náusea, 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, hipocalemia, 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, 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:

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 suspender 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 meu 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, náusea 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:

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 suspender 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 meu 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, náusea, obstipação, abdome distendido; pele e olhos amarelos, urina de cor escura; sede excessiva, elevado volume urinário, aumento do apetite com perda de peso, cansaço; dor, desconforto, fraqueza ou câibras nos músculos das pernas, úlceras nas pernas ou braços que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam, e mudanças visíveis de cor (azulada ou palidez) ou diminuição da temperatura afetando todo um membro (perna ou braço) ou sua extremidade (dedos dos pés e das mãos).
- efeitos adversos muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes): dores de cabeça; cansaço; dor muscular; prurido, eritema, urticária; náusea; 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 bucal; 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 náusea, 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:

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Leucemia Mieloide Crônica do Adulto iniciou-se com a reunião presencial para delimitação do escopo. O objetivo desta reunião foi a discussão da atualização do referido PCDT.

Essa reunião presencial contou com a presença de cinco membros do Grupo Elaborador, sendo três especialistas e dois metodologistas, além de dois representantes do Comitê Gestor.

Foi realizada uma reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT foi conduzida. Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida com base na Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009³⁷, 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.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), a elaboração deste Protocolo contou com médicos hematologistas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, do Instituto Nacional de Câncer e do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), além de colaboradores e metodologistas do HAOC.

Todos os presentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

O PCDT foi avaliado pela Subcomissão Técnica de PCDT em sua 73ª reunião (outubro/2019) e contou com representantes das áreas técnicas do MS (DAF, DECIT, DGITIS e SAES). Entre os principais pontos levantados estavam as linhas e algoritmo de tratamento

Após revisão dos pontos discutidos na 73ª reunião, foi apresentado informe do PCDT na 75ª reunião (dezembro/2019) da subcomissão técnica, estavam presente representantes das áreas (DAF, DECIT, DGITIS, SAES e SVS). O texto do PCDT foi aprovado para ser avaliado pela Conitec.

Consulta pública

Após apresentação na 85ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, o PCDT de Leucemia Mieloide Crônica do Adulto foi encaminhado à consulta pública com recomendação preliminar positiva a sua aprovação. Esta consulta pública (nº 02/2020) esteve disponível no site da Conitec no período de 21/02/2020 a 17/03/2020. A consulta pública recebeu um total de 343 contribuições, sendo 334 de pessoa física e nove de pessoa jurídica. Estas contribuições foram analisadas de modo quantitativo e qualitativo, e os resultados podem ser vistos neste relatório. A apresentação das contribuições da consulta pública foi apresentada na 88ª Reunião da Conitec, no dia 04 de junho de 2020.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_02_2020_PCDT_Leucemia_Mieloide_Crnica_do_Adulto.pdf



3. Busca da evidência e recomendações

Metodologia

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).

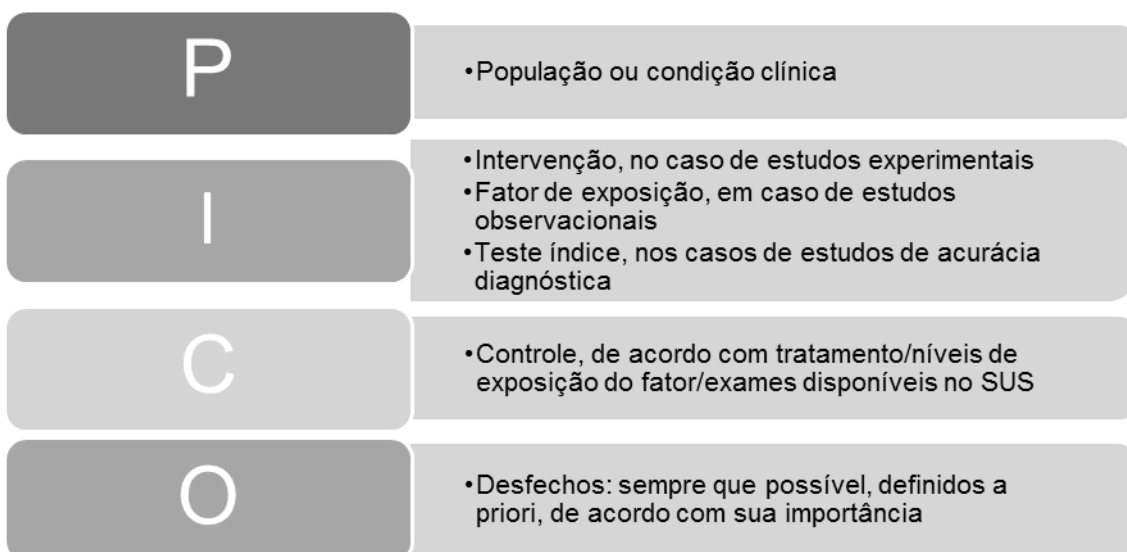


Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo pico.

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

Número	Descrição	Seção
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 mediarão 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.

A) 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 ('tasigna'/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	Variação da mediana 44-46 anos	56%	Variação 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 mielóide 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)	259	260	46 (18-84)	49 (18-78)	144/259 (56)	163/260 (63)	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)							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 I. 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 o 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 o 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 o 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 RCC: 3,1 meses (IC95% 3-3,1)	Até RCC: 5,8 meses (IC95% 5,6-6,0)
DASISION (Cortes et al. 2016) Seguimento o 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 RMM 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	283	Nilo 300mg: 47 (18–85)	46 (18–80)	Nilo 300mg: 158/282 (56)	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 400mg: 281		Nilo 400mg: 47 (18–81)		Nilo 400mg: 175/281 (62)		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
ENESTnd (Saglio et al. 2010) Seguimen to 12 meses	NR	NR	NA	Nilo 300mg: RMM em 12 meses: 44% RMM RQ-PCR em 12 meses: 51% RMM em qualquer momento: 57% Níveis de transcripto BCR-ABL $\leq 0,0032\%$: 13% RCC em 12 meses: 80% RCC confirmada em 12 meses: 93% Progressão da doença: 2/282 (0,7)	RMM em 12 meses: 22% RMM RQ-PCR em 12 meses: 27% RMM em qualquer momento: 30% Níveis de transcripto BCR-ABL $\leq 0,0032\%$: 4% RCC em 12 meses: 65% RCC confirmada em 12 meses: 76% Progressão da doença: 4/283 (11)	Nilo 300mg: RMM em 12 meses: p<0,001 RCC em 12 meses: p<0,001	Nilo 300mg: RMM: mediana 8,6 meses	RMM: mediana não alcançada
				Nilo 400mg: RMM em 12 meses: 43% RMM RQ-PCRem 12 meses: 50% RMM em qualquer momento: 54% Níveis de transcripto BCR-ABL $\leq 0,0032\%$: 12% RCC em 12 meses: 78% RCC confirmada em 12 meses: 93% Progressão da doença: 1/281 (0,35)	RCC em 12 meses: 65% RCC confirmada em 12 meses: 76% Progressão da doença: 4/283 (11)	Nilo 400mg: RMM em 12 meses: p<0,001 RCC em 12 meses: p<0,001	Nilo 400mg: RMM: mediana 11 meses	
ENESTnd (Kantarjian et al. 2011) Seguimen to 24 meses	Nilo 300mg: SLE: 96,4% SLP: 98% SG: 97,4% Mortalidade: 9/282 (3,2)	SLE: 93,6% SLP: 95,2% SG: 96,3% Mortalidade: 11/283 (3,9)	Nilo 300mg: SLE: p=0,12 SLP: p=0,07 SG: p=0,64 Mortalidade : NR	Nilo 300mg: RMM em 24 meses: 201/283 (71%) Proporção pacientes em RMM 12 até 24 meses: 118/127 (93%) RMC4: 124/282 (44%) RMC4,5: 74/282 (26%) RCC em 24 meses: 245/282 (87%) Progressão para fase de transformação ou blástica: 2/282 (0,71%)	RMM em 24 meses: 124/281 (44%) Proporção pacientes em RMM 12 até 24 meses: 58/63 (92%) RMC ₄ : 58/281 (20%) RMC _{4,5} : 28/281 (10%) RCC em 24 meses: 218/281 (77%) Progressão para fase de transformação ou blástica: 12/283 (4,2%)	Nilo 300mg: RMM em 24 meses: p<0,0001 RMC4: p<0,0001 RMC4,5: p<0,0001 RCC 24 meses: p=0,0018	Nilo 300mg: RMM: mediana 8,3 meses (95%IC 5,8-8,3)	RMM: mediana 11,1 meses (95% IC: 8,5-13,6)
				Nilo 400mg: RMM em 24 meses: 187/279 (67%) Proporção pacientes em RMM 12 até 24 meses: 110/121 (91%) RMC4: 101/281 (36%) RMC4,5: 59/281 (21%)	Progressão para fase de transformação ou blástica: 12/283 (4,2%)	Nilo 400mg: RMM em 24 meses: p<0,0001 RMC4:	Nilo 400mg: RMM: mediana 8,3 meses (95%IC 6,0-8,5)	

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
				RCC em 24 meses: 238/281 (85%) Progressão para fase de transformação ou blástica: 3/281 (1,1%)		p<0,0001 RMC4,5: p=0,0004 RCC 24 meses: p=0,016 Demais: NR		
ENESTnd (Larson et al. 2012) Seguimen to 36 meses	Nilo 300mg: SLE: 95,3% SLP: 96,9% SG: 95,1% Mortalidade: 13/282 (4,6) Nilo 400mg: SLE: 97,4% SLP: 98,3% SG: 97% Mortalidade: 8/281 (2,8)	SLE: 93,1% SLP: 94,7% SG: 94% Mortalidade: 17/283 (6)	Nilo 300mg: SLE: p=0,13 SLP: p=0,08 SG: p=0,44 Mortalidade : NR Nilo 400mg: SLE: p=0,01 SLP: p=0,02 SG: p=0,06 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)	RMM em 36 meses: 150/283 (53%) RMM RQ-PCR em 36 meses: 109/171 (64%) Perda de RMM em qualquer momento: 14/283 (4,9) RMC ₄ em 36 meses: 26% RMC _{4,5} em 36 meses: 15% Progressão para AP/BC em tratamento: 12/283 (4,2%)	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%	NA	NA	Em qualquer momento durante o estudo: RHC: 47/48 (98%) RCC: 50/51 (98%) RMM: 39/51 (76%) RMC: 12/51 (24%) Em 3 meses: RCM: 49/50 (98%) RCC: 45/50 (90%) RMM: 20/50 (40%) RMC: 1/50 (2%) Em 6 meses: RCM: 44/45 (98%) RCC: 43/45 (96%) RMM: 33/46 (71%) RMC: 2/46 (4%)	Em 12 meses: RCM: 36/37 (97%) RCC: 36/37 (97%) RMM: 31/38 (81%) RMC: 4/38 (11%) Em 18 meses: RCM: 27/28 (96%) RCC: 26/28 (93%) RMM: 23/29 (79%) RMC: 6/29 (21%) Em 24 meses: RCM: 13/14 (93%) RCC: 13/14 (93%) RMM: 12/15 (79%) RMC: 3/15 (20%) 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
	SLP em 24 meses: 98%								

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-yl)pyrimidin-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}.

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 O. As características dos pacientes para esses estudos encontram-se na tabela P e os dados de desfechos na tabela Q.

A tabela R apresenta as descrições sumárias dos estudos que avaliaram a eficácia do dasatinibe estratificada por categoria de risco. A tabela S apresenta as características dos participantes dos estudos. A tabela T apresenta os dados de desfechos de eficácia.

A tabela U apresenta as descrições sumárias dos estudos que avaliaram a eficácia do nilotinibe estratificada por categoria de risco. A tabela V apresenta as características dos participantes dos estudos e a tabela W apresenta os dados de desfechos de eficácia.

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

Tabela O. 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
Jabbour et al. 2012 ⁵⁸	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
	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.

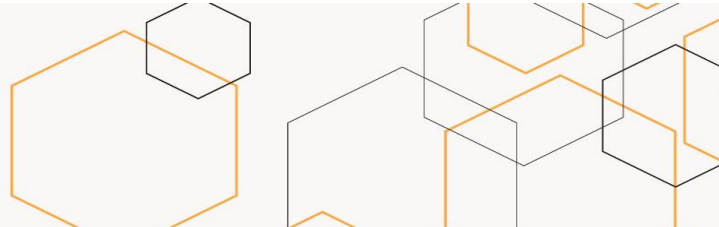
Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
DASISION, 2010 ^{47, 60-62}	ECR fase III, multicêntrico (108 centros), internacional, estratificado por categoria de risco Hasford	Avaliar eficácia e segurança do dasatinibe vs imatinibe 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 mieloide 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 U. Características dos estudos que avaliaram a eficácia do nilotinibe estratificada por risco.

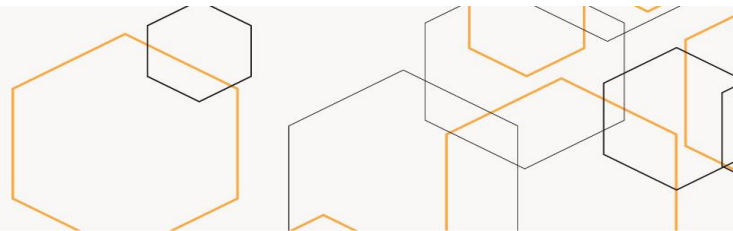
Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
ENESTnd, 2010 ⁶³⁻⁶⁵	ECR, fase III, multicêntrico, aberto	Avaliar a eficácia e segurança do nilotinibe 300 e 400mg em relação ao imatinibe 400mg	Pacientes adultos recém-diagnosticados com 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 V. 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	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) Nilo 400mg: 47 (18–81)	46 (18–80)	Nilo 300mg: 158/282 (56) Nilo 400mg: 175/281 (62)	158/283 (56)	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 400mg: 281 Baixo: 103/281(37) Intermediário: 100/281(36) Alto: 78/281(28)	Total: 283 Baixo: 104/283 (37) Intermediário: 101/283(36) Alto: 78/283 (28)	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)	Mediana 14	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)	Total: 283 Baixo: 104/283 (37) Intermediário: 101/283(36) Alto: 78/283 (28)	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)	Mediana 14	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%	
	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)	
ENESTnd (Larson et al. 2012) ⁶⁴	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)	NR
	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)	RMC_{4,5} 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 Y. 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	Modelo 1: Variável dependente: RHC em 3 meses <i>Referência: risco intermediário</i> 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)
	Modelo 2: Variável dependente: RCC em 12 meses <i>Referência: risco intermediário</i> 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)
	Modelo 3: Variável dependente: RCC por 12 meses <i>Referência: risco intermediário</i> 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)
	Modelo 4: Variável dependente: RMC/RMM em 18 meses <i>Referência: risco intermediário</i> 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)
	Modelo 5: Variável dependente: RMC/RMM por 18 meses <i>Referência: risco intermediário</i> 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)

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 administrada⁷⁵. 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 <3meses 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 C1. 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

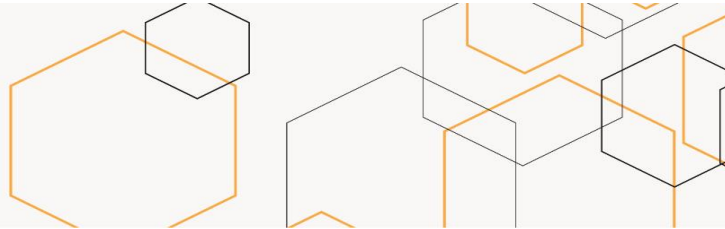
N: número de participantes no grupo; n: número/proporção entre o grupo; NA: não se aplica; NR: não reportado; LMC: leucemia mielóide crônica; FA: fase de transformação. Quando não especificado, dados foram apresentados em mediana (valor mínimo – valor máximo) ou n/N (%).

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	
	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	
Kantarjian et al. 2009	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 153 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 elegíveis ⁷⁶⁻⁷⁸.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

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

Tabela H1. 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 polymerase 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, 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.
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, 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.
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, 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.

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, Kyrzc-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, McMorrow 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. Tasigna (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.

