

PORTARIA Nº 649, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2008.

A Secretária de Atenção à Saúde – Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando as evidências coletadas ao longo dos últimos cinco anos sobre o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica e a adequação das normas que, no Brasil, regulam os medicamentos e regulamentam os Transplantes de Células - Tronco Hematopoéticas;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 346, de 23 de junho de 2008, que atualiza as normas técnicas e operacionais do sub-sistema APAC-SIA-SUS para os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos do câncer;

Considerando propostas do Conselho Consultivo do INCA (CONSINCA) para reformulação dos procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos do SUS;

Considerando o Registro de Recomendação nº 09, em 02 de outubro de 2008, da Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde-CITEC; e

Considerando a necessidade de se aprimorar os dados de produção dos procedimentos terapêuticos da Leucemia Mielóide Crônica e reorientar a codificação desses procedimentos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, as Diretrizes para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica do adulto.

Parágrafo único - As diretrizes, objetos deste Artigo, que contêm o conceito geral da Leucemia Mielóide Crônica, os critérios de diagnóstico, indicações terapêuticas, critérios de inclusão de doentes no tratamento medicamentoso e de mudança de tratamento e mecanismos de acompanhamento e avaliação dos tratamentos - são de caráter nacional, devendo ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios, na regulação do acesso assistencial e autorização, codificação e remuneração dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º - Manter os procedimentos a seguir relacionados na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS:

I - 03.04.03.007-4 Quimioterapia de Leucemia Mielóide Crônica em qualquer fase (Controle Sangüíneo);

II - 03.04.03.011-2 Quimioterapia de Leucemia Mielóide Crônica em Fase Crônica - Marcador Positivo - 1ª linha;

III - 03.04.03.015-5 Quimioterapia de Leucemia Mielóide Crônica em Fase de Transformação - Marcador Positivo - sem fase crônica anterior - 1ª linha; e

IV - 03.04.03.009-0 Quimioterapia de Leucemia Mielóide Crônica em Fase Blástica - Marcador Positivo - sem fase crônica ou de transformação anterior - 1ª linha.

Art. 3º - Alterar, na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, a descrição e o valor dos procedimentos a seguir relacionados:

| CÓDIGO | NOVA DESCRIÇÃO | NOVO VALOR |
|----------------|---|--------------|
| 03.04.03.014-7 | QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE DE TRANSFORMAÇÃO - MARCADOR POSITIVO - 2ª LINHA - Quimioterapia para controle temporário da leucemia mielóide crônica em fase de transformação cromossoma Philadelphia ou Bcr-Abl positivo, com ou sem fase crônica anterior. Este procedimento se aplica a autorização para entrada no sistema de planejamento terapêutico inicial ou para novo planejamento subsequente à utilização do procedimento 03.04.03.011-2 ou 03.04.03.015-5. | R\$ 6.092,00 |
| 03.04.03.008-2 | QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE BLÁSTICA - MARCADOR POSITIVO - 2ª LINHA - Quimioterapia para controle temporário da leucemia mielóide crônica em fase blástica cromossoma Philadelphia ou Bcr-Abl positivo, com ou sem fase crônica ou de transformação anterior. Este procedimento se aplica a autorização para entrada no | R\$ 6.678,50 |

| | | |
|--|--|--|
| | sistema de planejamento terapêutico inicial ou para novo planejamento subsequente à utilização do procedimento 03.04.03.011-2, 03.04.03.015-5 ou 03.04.03.009-0. | |
|--|--|--|

Art. 4º - Alterar, na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, a descrição dos procedimentos a seguir relacionados:

| CÓDIGO | NOVA DESCRIÇÃO |
|----------------|--|
| 03.04.03.012-0 | QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA - MARCADOR POSITIVO - 3ª LINHA - Quimioterapia para controle temporário de leucemia mielóide crônica em fase crônica cromossoma Philadelphia ou Bcr-Abl positivo. Este procedimento se aplica a autorização para entrada no sistema de planejamento terapêutico inicial; para novo planejamento subsequente à utilização dos procedimentos 03.04.03.011-2 ou 03.04.03.022-8; ou para continuidade da autorização para este procedimento como de 2ª linha, de modo a garantir a manutenção dos planejamentos terapêuticos originalmente informados e a continuidade de terapêutica vigente com resultados benéficos. |
| 03.04.03.013-9 | QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE DE TRANSFORMAÇÃO - MARCADOR POSITIVO - 3ª LINHA - Quimioterapia para controle temporário de leucemia mielóide crônica em fase de transformação cromossoma Philadelphia ou Bcr-Abl positivo. Este procedimento se aplica a autorização para entrada no sistema de planejamento terapêutico inicial; para novo planejamento subsequente à utilização dos procedimentos 03.04.03.015-5 ou 03.04.03.014-7; ou para continuidade da autorização para este procedimento quando era descrito como de 2ª linha. |
| 03.04.03.010-4 | QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE BLÁSTICA - MARCADOR POSITIVO - 3ª LINHA - Quimioterapia para controle temporário de leucemia mielóide crônica em fase blástica cromossoma Philadelphia ou Bcr-Abl positivo. Este procedimento se aplica a autorização para entrada no sistema de planejamento terapêutico inicial; para novo planejamento subsequente à utilização dos procedimentos 03.04.03.009-0 ou 03.04.03.008-2; ou para continuidade da autorização para este procedimento quando era descrito como de 2ª linha. |

Art. 5º - Incluir, na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, o procedimento a seguir relacionado:

| | |
|--------------------------|--|
| Procedimento | 03.04.03.022-8 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA - MARCADOR POSITIVO - 2ª LINHA |
| Descrição | Quimioterapia para controle temporário da leucemia mielóide crônica em fase crônica cromossoma Philadelphia ou Bcr-Abl positivo. Este procedimento se aplica a autorização inicial para entrada no sistema de novo planejamento terapêutico. |
| Complexidade | AC - Alta Complexidade |
| Modalidade | 01 - Ambulatorial |
| Instrumento de Registro | 06 - APAC (Proc. Principal) |
| Tipo de Financiamento | 04 - Fundo de Ações Estratégicas e Compensações (FAEC) |
| Valor Ambulatorial SA | 4.067,00 |
| Valor Ambulatorial Total | 4.067,00 |
| Valor Hospitalar SH | 0,00 |
| Valor Hospitalar SP | 0,00 |
| Total Hospitalar | 0,00 |
| Atributo Complementar | 009 - Exige CNS |

| | |
|--------------|----------|
| Idade Mínima | 19 anos |
| Idade Máxima | 110 anos |

| | |
|-------------------------|---|
| Sexo | Ambos |
| Quantidade Máxima | 01 |
| CID Principal | C92.1 |
| CBO | 2231F6, 223133, 223145 |
| Habilitação | 1705 - Serviço isolado de quimioterapia, 1706 - UNACON, 1707 - UNACON com serviço de radioterapia, 1708 - UNACON com serviço de hematologia, 1709 - UNACON com serviço de oncologia pediátrica, 1710 - UNACON exclusiva de hematologia, 1712 - CACON, 1713 - CACON com serviço de oncologia pediátrica, 1716 - Serviço de oncologia clínica de complexo hospitalar. |
| Serviço / Classificação | 132 - Serviço de oncologia - 002 - Hematologia, 132 - Serviço de oncologia - 003 - Oncologia clínica |

Art. 6º - Alterar a redação do § 3º, do art. 11, da Portaria SAS/MS nº 346, de 23 de junho de 2008, publicada no Diário Oficial da União, de 05 de setembro de 2007, Seção 1, página 31, que passa a vigorar da seguinte forma:

“§ 3º - O procedimento 0304030120 - Quimioterapia de leucemia mielóide crônica em fase crônica - marcador positivo - 3ª linha se aplica a autorização inicial para entrada no sistema de novo planejamento terapêutico ou para a continuidade das autorizações dadas sob este mesmo código, antes da publicação desta Portaria, quando este procedimento era descrito como de 2ª linha, de modo a garantir a manutenção dos planejamentos terapêuticos originalmente informados e a continuidade de terapêutica vigente com resultados benéficos.”

Art. 7º - Estabelecer, para fins de autorização, controle e avaliação dos procedimentos relacionados nesta Portaria, que:

I - Nos procedimentos acima relacionados, MARCADOR refere-se a cromossoma Philadelphia ou gene Bcr1-Abl, cuja positividade, de pelo menos um deles, tem de estar comprovada pela apresentação do laudo do respectivo exame.

II - A autorização dos procedimentos acima relacionados é independente de doses diárias menores ou maiores do que as respectivas doses preconizadas no Anexo desta portaria.

III - Um mesmo procedimento dos acima relacionados pode ser utilizado para mais de um planejamento terapêutico para um mesmo doente, desde que o novo esquema terapêutico seja compatível com o procedimento e corresponda ao preconizado no Anexo desta Portaria.

IV - Os seguintes percentuais, determinados a partir de amostra controlada de doentes, em 05 (cinco) anos, são parâmetros para o controle e avaliação da utilização dos procedimentos quimioterápicos da Leucemia Mielóide Crônica: mínimo de 75% de procedimentos relativos à fase crônica, máximo de 20% à fase de transformação e em torno de 5% à fase blástica.

Art. 8º - Determinar que quanto às disposições transitórias:

I - Em caso de mudança de planejamento terapêutico, a autorização do novo procedimento quimioterápico da Leucemia Mielóide Crônica cuja descrição tenha sido alterada nos art. 3º e 4º desta Portaria e que tenha sido autorizado antes da publicação desta Portaria, as seguintes correlações devem ser observadas à mudança de procedimentos por intolerância (toxicidade grave) ou resistência à terapêutica (progressão tumoral - hematológica ou citogenética):

a) O procedimento 03.04.03.022-8 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase crônica - marcador positivo - 2ª linha pode ser autorizado em seqüência ao 03.04.0.011-2 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase crônica - marcador positivo - 1ª linha ou ao 03.04.03.012-0 Quimioterapia de leucemia mielóide crônica em fase crônica - marcador positivo - 3ª linha que tenha sido autorizado quando descrito como de 2ª linha;

b) O procedimento 03.04.03.012-0 - Quimioterapia de leucemia mielóide crônica em fase crônica - marcador positivo - 3ª linha pode ser autorizado em seqüência ao 03.04.03.022-8 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase crônica - marcador positivo - 2ª linha, caso o procedimento 03.04.03.012-0 não tenha sido antes autorizado como de 2ª linha;

c) O procedimento 03.04.03.014-7 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase de transformação - marcador positivo - 2ª linha pode ser autorizado em seqüência ao 03.04.03.015-5 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase de transformação - marcador positivo - 1ª linha ou ao 03.04.03.013-9 Quimioterapia de leucemia mielóide crônica em fase de

transformação - marcador positivo - 3ª linha que tenha sido autorizado quando descrito como de 2ª linha;

d) O procedimento 03.04.03.013-9 - Quimioterapia de leucemia mielóide crônica em fase de transformação - marcador positivo - 3ª linha pode ser autorizado em seqüência ao 03.04.03.014-7 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase de transformação - marcador positivo - 2ª linha, mesmo que o procedimento 03.04.03.013-9 tenha sido antes autorizado como de 2ª linha;

e) O procedimento 03.04.03.008-2 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase blástica - marcador positivo - 2ª linha pode ser autorizado em seqüência ao 03.04.03.009-0 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase blástica - marcador positivo - 1ª linha ou ao 03.04.03.010-4 Quimioterapia de leucemia mielóide crônica em fase blástica - marcador positivo - 3ª linha que tenha sido autorizado quando como de 2ª linha;

f) O procedimento 03.04.03.010-4 - Quimioterapia de leucemia mielóide crônica em fase blástica - marcador positivo - 3ª linha pode ser autorizado em seqüência ao 03.04.03.008-2 Quimioterapia da leucemia mielóide crônica em fase blástica - marcador positivo - 2ª linha, mesmo que o procedimento 03.04.03.010-4 tenha sido antes autorizado como de 2ª linha.

Art. 10 - Revogar a Portaria SAS/MS nº 431, de 03 de outubro de 2001, publicada no Diário Oficial da União nº 192, de 05 de outubro de 2008, Seção 1, Página 85, bem como a Portaria SAS/MS nº 347, de 26 de junho de 2008, publicada no Diário Oficial da União nº 120, de 25 de julho de 2008, Seção 1, Página 54.

Art. 11 - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos financeiros a contar da competência dezembro/2008.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA BERNARDO
Secretária Substituta

ANEXO

DIRETRIZES TERAPÊUTICAS LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA DO ADULTO

1. Introdução

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada a uma translocação cromossômica adquirida, o Cromossoma Philadelphia [Ph: t(9;22)], que resulta de um gene alterado, chamado Bcr-Abl. O Bcr-Abl é um oncogene e tem relação com a tirosino-quinase, uma enzima que estimula o crescimento celular. A evolução da LMC ocorre em três fases: Seguindo-se a uma fase crônica inicial e insidiosa, com uma duração média de 04 a 05 anos, a LMC progride para uma fase de transformação (acelerada) de duração variável, que antecede a fase terminal, denominada fase blástica (aguda). A fase crônica, caracterizada por marcada hiperplasia medular e capacidade de maturação das células mielóides, tem suas manifestações no sangue periférico controladas por quimioterapia oral, com, por exemplo, bussulfano ou hidroxiuréia, mas esse controle não altera a evolução natural da LMC. A sobrevida global dos doentes com LMC-fase crônica tratados com Alfa-Interferon é de 63% aos 05 anos e de 40% aos 10 anos. Resultados recentemente publicados mostram que, entre os doentes que receberam Mesilato de Imatinibe, um inibidor da tirosino-quinase, como primeiro tratamento (ou seja, em início da fase crônica), 76% alcançaram resposta citogenética completa e, destes, 90% apresentaram uma sobrevida global de 54 meses. Já entre aqueles doentes que não receberam este medicamento como de primeira linha (ou seja, em fase crônica tardia), 41% a 64% apresentaram resposta citogenética completa e, destes, 86% a 88% apresentaram sobrevida global de 04 anos. Porém, as comparações dos resultados dos tratamentos com Alfa-Interferon e Mesilato de Imatinibe apresentam limitações, por serem feitas com base em dados históricos.

A fase de transformação da LMC tem por características a evolução clonal e, no sangue periférico, ³ 15% e < 30% de blastos, ³ 30% de blastos e promielócitos, ³ 20% de basófilos e, sem ser por toxicidade medular da quimioterapia, menos de 100.000 plaquetas/mm³. Por *evolução clonal* entende-se o aparecimento de novos clones (além do dado pela translocação cromossômica 9;22, que caracteriza o cromossoma Philadelphia) detectados ao exame de citogenética. Resultados recentemente publicados mostram que, entre os doentes de LMC em fase de transformação que receberam o Mesilato de Imatinibe, 19% tiveram resposta citogenética completa e 40% mantiveram-se sem progressão leucêmica durante 03 anos.

A fase blástica caracteriza-se seja por ³ 30% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, seja por infiltrado extramedular de células blásticas, inclusive quando manifestado por tumor (cloroma). Nesta fase, a LMC é agressiva e resistente ao tratamento, apresenta quadro clínico de leucemia aguda e permite ao doente uma sobrevida que varia de 03 a 05 meses. Resultados recentemente publicados mostram que os doentes que receberam o Mesilato de Imatinibe continuavam sem progressão de doença por menos de 10 meses e apenas 7% estavam vivos em 03 anos.

Com os avanços observados nos métodos diagnósticos e terapêuticos, novos critérios para a classificação da LMC em fases de transformação e blástica têm sido propostos, inclusive pela Organização Mundial da Saúde (OMS), entre os quais se encontram: esplenomegalia volumosa, progressiva na vigência do tratamento e associada a mielofibrose intensa; trombocitose de mais de 1.000.000/mm³ resistente à terapia; leucocitose resistente à terapia; anemia ou trombocitopenia resistentes a bussulfan ou hidroxiuréia; duplicação da leucocitose em menos de cinco dias e trombocitose persistente. Porém, ainda não se estabeleceu um consenso sobre quais deles podem ser adotados, visto que não são validados por estudos clínicos e, por isso, ainda carecem de comprovação científica.

A leucemia linfóide aguda (LLA) *de novo* (ou seja, como um diagnóstico inicial de leucemia aguda), se cromossoma Philadelphia positivo, não pode ser classificada como fase blástica de LMC - seja essa fase blástica uma evolução ou um diagnóstico primário de LMC.

A experiência nacional e internacional acumulada mostra que o Mesilato de Imatinibe não tem potencial curativo da LMC; que, em 05 anos, 40% dos doentes de LMC em fase crônica e 60% dos em fase de transformação ganham resistência ao Imatinibe; e que 100% dos doentes em fase blástica apresentam-se resistentes no mesmo ano do início desse tratamento.

Resultados de estudo internacional, que contou com 139 centros, inclusive brasileiros, e incluiu 662 doentes de LMC em fase crônica com resposta sub-ótima, intolerantes ou resistentes ao Mesilato de Imatinibe, mostram que o Dasatinibe, outro inibidor da tirosino-quinase 325 vezes

mais potente *in vitro* do que o Imatinibe, provê resposta hematológica completa de 90%, com resposta citogenética *major* de 59%; resposta citogenética completa de 43%; e sobrevida livre de progressão de 83% em 12 meses. Esse estudo também incluiu 157 doentes de LMC em fase blástica, observando-se uma sobrevida global, em 24 meses de *follow-up*, de 26% na LMC fase blástica do tipo linfóide e de 36%, na do tipo mielóide.

Os fatores prognósticos, que determinam os grupos de risco dos doentes de LMC são baseados nos seguintes critérios de mau prognóstico: ³ 60 anos de idade; esplenomegalia de ³ 10 cm abaixo do rebordo costal; plaquetometria de ³ 700.000/mm³; ³ 3% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico; ³ 7% de basófilos no sangue periférico ou ³ 3%, na medula óssea. O risco 1 corresponde a nenhum ou um desses critérios; o risco 2, a dois deles; o risco 3, a três ou mais deles; e o risco 4, a um ou mais critérios da fase de transformação, independentemente do número de critérios de mau prognóstico.

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico continua sendo o tratamento curativo da LMC. Já se estabeleceu que, no grupo de baixo risco da LMC-fase crônica, os resultados do tratamento com Alfa-Interferon e do TCTH aparentado são iguais, em 10 anos. O tempo de uso do Mesilato de Imatinibe, ou outro inibidor da tirosino-quinase, ainda é insuficiente para se estabelecer correlação similar, nesse grupo de doentes, entre os resultados do TCTH aparentado e esses medicamentos.

Especificamente, os seguintes fatores podem ser utilizados para prognosticar o risco de doentes submetidos a TCTH: tipo de doador (0 para doador irmão com HLA idêntico, 1 para doador não aparentado idêntico); estágio de doença (0 para a primeira fase crônica, 1 para a fase de transformação e 2 para a fase blástica e para a segunda ou mais fase crônica); idade do receptor (0 para menor de 20 anos, 1 para 20-40 anos e 2 para mais de 40 anos); gêneros do doador e do receptor (0 para todas as combinações, exceto 1 para receptor masculino e doador feminino); e intervalo de tempo entre o diagnóstico e a realização do transplante (0 para menos de 12 meses e 1 para mais de 12 meses). O mais baixo risco possível corresponde a 0 e o mais alto, a 7.

A seguinte pontuação é a atualmente adotada no Brasil na Lista para Atendimento para TCTH alogênicos, com base nos fatores de urgência, curabilidade e tempo de espera pelo transplante, ressaltadas as pontuações correspondentes à LMC:

| Doença | Urgência | Curabilidade | Q Constante(*) |
|--|----------|--------------|----------------|
| Anemia aplástica grave/síndrome mielodisplásica hipocelular / imunodeficiência combinada grave | 100 | 80 | 180 |
| Mielofibrose primária em fase evolutiva | 80 | 40 | 120 |
| Leucemia aguda - falha de indução | 100 | 15 | 115 |
| Leucemia aguda em 2ª ou remissões posteriores | 80 | 30 | 110 |
| Síndrome mielodisplásica em transformação | 70 | 40 | 110 |
| Leucemia mielóide crônica - fase acelerada (de transformação) | 90 | 20 | 110 |
| Leucemia aguda 1ª remissão completa | 50 | 55 | 105 |
| Leucemia mielóide crônica - fase crônica < 1 ano diagnóstico e < 20 anos de idade | 20 | 80 | 100 |
| Talassemia major | 10 | 90 | 100 |
| Síndromes mielodisplásicas outras /leucemia mielomonocítica crônica | 40 | 50 | 90 |
| Leucemia mielóide crônica - fase crônica outras | 30 | 50 | 80 |

(*) A cada dia soma-se 0,33 (trinta e três centésimos) ponto igualmente para todos os casos, a partir da data de inclusão do receptor na lista. Receptores menores de 13 anos, independentemente da doença, deverão ter o seu escore final acrescido de 20 pontos.

2. Codificação pela CID-10: C92.1

3. Critérios Mínimos de Indicação do Tratamento Medicamentoso

As seguintes condições mínimas são requeridas como critérios de indicação do tratamento medicamentoso (quimioterapia), para efeito das presentes diretrizes:

- Idade maior do que 18 anos.

- Diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica, em fase crônica, de transformação ou blástica, por hemograma, plaquetometria, mielograma e biópsia de medula óssea.

- Marcador positivo (cromossoma Philadelphia em amostra de medula óssea ou gene Bcr-Abl em amostra de sangue periférico).

4. Tratamento

Doente com mais de 18 anos de idade e com LMC em fase crônica segue os seguintes passos terapêuticos:

4.1 - Etapas

Doente com diagnóstico inicial de LMC em fase crônica:

a) Hidroxiuréia para controle hematológico e tipagem HLA-DR.

b) Tendo menos de 60 anos de idade, doador aparentado identificado e LMC em fase crônica, a indicação é de TCTH alogênico. Enquanto este transplante não for procedido, o doente deve receber a quimioterapia com Mesilato de Imatinibe, enquanto o tolere. Em caso de intolerância ou resistência hematológica ou citogenética, deve passar para a quimioterapia com Dasatinibe, até que o TCTH seja procedido.

c) Tendo até 55 anos de idade, doador não aparentado identificado e LMC em fase crônica, pode ser dado a ele optar, livre e esclarecidamente, entre TCTH alogênico ou Mesilato de Imatinibe. Optando pelo Mesilato de Imatinibe, e na ausência de resposta hematológica completa (ver o item 8) ou em caso de resistência citogenética (ver o item 8) ou de toxicidade alta (ver os itens 9A e 9B), o TCTH volta a ser indicado e o doente deve passar para a quimioterapia com Dasatinibe, até que o TCTH seja procedido.

d) Sendo doente sem doador; ou sem indicação de transplante, inclusive por ter mais de 55 anos (TCTH não aparentado) ou 60 ou mais anos (TCTH aparentado); ou tendo até 55 anos de idade, mas sem doador não aparentado identificado, encontrando-se à espera da identificação desse doador ou sem data conhecida para o TCTH, indica-se o Mesilato de Imatinibe, que deve ser mantido caso não haja intolerância nem resistência hematológica ou citogenética. Se dentro de 12 meses deste tratamento observar-se resposta citogenética maior (ver o item 8), deve-se continuá-lo. Porém, na ausência de resposta hematológica completa (ver o item 8) ou em caso de resistência citogenética (ver o item 8), de toxicidade alta (ver os itens 9A e 9B), de recaída citogenética ou de progressão para fase de transformação ou blástica de LMC, deve-se passar para a quimioterapia com Dasatinibe.

e) Nas eventualidades antes descritas de ausência de resposta hematológica, de resistência citogenética ou de toxicidade alta, na vigência de Mesilato de Imatinibe como tratamento medicamentoso de primeira linha da LMC em fase crônica, o tratamento com o Dasatinibe nesta mesma fase passa a ser indicado.

f) Nas eventualidades antes descritas de progressão da LMC em fase crônica para LMC em fase de transformação ou blástica, na vigência do Mesilato de Imatinibe, este, obviamente, não mais poderá se constituir no tratamento medicamentoso da LMC nessas fases de transformação ou blástica progressivas, e o doente deve passar para a quimioterapia com Dasatinibe.

i) Vencidas as etapas anteriores, verificando-se ausência de resposta hematológica completa ou resistência/recaída citogenética com ou sem recaída hematológica, progressão de fase, intolerância ou toxicidade grave, indica-se a mono- ou poliquimioterapia, sempre que possível em regime ambulatorial, e cuidados paliativos.

Doente com diagnóstico inicial de LMC em fase de transformação ou blástica:

a) Hidroxiuréia para controle sangüíneo (redução da leucocitose com ou sem normalização da leucometria) e, se em fase de transformação e com idade igual ou menor de 60 anos, exame de tipificação HLA-DR.

b) Nessa eventualidade, de a fase de transformação ou blástica ser a forma de apresentação inicial da LMC, a quimioterapia com Mesilato de Imatinibe se impõe.

c) Tendo até 60 anos de idade, doador aparentado identificado e LMC em fase de transformação, em segunda fase crônica ou em remissão de fase blástica, a indicação é de TCTH alogênico, mantendo-se, até o transplante, a quimioterapia com Mesilato de Imatinibe, enquanto o tolere. Em caso de intolerância ou resistência hematológica ou citogenética, deve passar para a quimioterapia com Dasatinibe, até que o TCTH seja procedido.

d) Tendo até 55 anos, doador não aparentado identificado e LMC em fase de transformação, pode ser dado a ele optar, livre e esclarecidamente, entre TCTH alogênico e Mesilato de Imatinibe. Tendo optado pelo Mesilato de Imatinibe, e na ausência de resposta hematológica completa ou em caso de resistência/recaída citogenética, intolerância ou toxicidade grave, o TCTH passa a ser prioritário e o doente deve passar para a quimioterapia com Dasatinibe, até que o TCTH seja procedido.

e) Tendo até 55 anos de idade, doador não aparentado identificado e LMC em segunda fase crônica ou em remissão de fase blástica, a indicação é de TCTH, mantendo-se o Mesilato de Imatinibe até o transplante, enquanto o tolere. Em caso de intolerância ou resistência hematológica ou citogenética, deve passar para a quimioterapia com Dasatinibe, até que o TCTH seja procedido.

f) Sendo doente de LMC em fase de transformação, em segunda fase crônica ou em remissão de fase blástica sem doador aparentado; ou sem indicação de transplante, por estar em fase blástica ou ter mais de 60 anos; ou com até 55 anos de idade, mas sem doador não aparentado identificado, encontrando-se à espera da identificação desse doador; ou sem data conhecida para o TCTH, deve-se manter a quimioterapia com Mesilato de Imatinibe, enquanto o tolere. Em caso de intolerância ou resistência hematológica ou citogenética, deve passar para a quimioterapia com Dasatinibe.

g) Vencidas as etapas anteriores, verificando-se ausência de resposta hematológica completa, progressão de fase com recaída hematológica, intolerância ou toxicidade grave, indica-se a mono- ou poliquimioterapia, sempre que possível em regime ambulatorial, e cuidados paliativos.

4.2 – Medicamentos e Doses

a) Hidroxiuréia (para controle sangüíneo): Iniciar com 2g/dia - VO e manter 1-2g/dia. Doses iniciais de 3 a 4g/dia podem ser usadas por períodos curtos nos casos de doentes com leucometria muito elevada. A dose de manutenção é ajustada conforme a leucometria, devendo ser interrompida se o número de leucócitos ficar abaixo de $2.500/mm^3$ e o de plaquetas, de $100.000/mm^3$, voltando-se à dose de manutenção quando as contagens tenderem aos valores normais.

b) Mesilato de Imatinibe

- Na LMC-fase crônica: 400 mg ao dia, em dose única, após a maior refeição do dia - VO.
- Na LMC-fase de transformação: 600 mg ao dia, em dose única, ou 400 mg após o almoço mais 200 mg após o jantar - VO.
- Na LMC-fase blástica: 600 mg ao dia (igual ao anterior).

c) Dasatinibe:

- Na LMC-fase crônica: 100 mg ao dia, em dose única, pela manhã ou à noite - VO.
- Na LMC-fase de transformação: 140 mg ao dia, divididos em duas tomadas de 70 mg - VO.
- Na LMC-fase blástica: 140 mg ao dia (igual ao anterior).

d) Alfa-Interferon

- Na LMC-fase crônica: 5.000.000 U/m²/dia – SC.

e) As doses de outros agentes antileucêmicos são penderes da escolha do(s) medicamento(s) e do seu uso isolado ou associado, para a respectiva fase, de transformação ou blástica, resistente aos inibidores da tirosino-quinase.

NOTA 1 - Em caso de toxicidade do Mesilato de Imatinibe, a dose diária pode ser reduzida ao mínimo de 300mg, pois doses abaixo desta não apresentam efeito terapêutico. Se o grau de toxicidade impõe a suspensão temporária do medicamento, pode-se, superado o efeito tóxico, reiniciá-lo com a dose diária mínima (300mg) e, progressivamente, aumentá-la até a dose diária que o doente tolere, no limite da respectiva dose diária preconizada. Eventualmente, doses diárias maiores de Mesilato de Imatinibe, de 400 mg para 600 mg ou de 600 mg para 800 mg, podem ser utilizadas, como nos casos de ausência de resposta hematológica passados os três primeiros meses de tratamento, ausência de resposta citogenética passados 6-12 meses de tratamento, ou perda da resposta hematológica ou citogenética.

NOTA 2 - Eventualmente, doses diárias maiores de Dasatinibe, de 100 mg para 140 mg ou de 140 mg para 200 mg, podem ser utilizadas, como nos casos de ausência de resposta hematológica ou ausência de resposta citogenética à dose inicial preconizada.

NOTA 3 - A dose máxima diária preconizada de Alfa-Interferon é alcançada pela administração escalonada de doses crescentes, de acordo com o grau de tolerância apresentado pelo doente.

5. Resposta Terapêutica

Os resultados terapêuticos devem ser minimamente avaliados pelos seguintes critérios: Resposta Hematológica e Resposta Citogenética.

A Resposta Hematológica corresponde à redução de 50% da leucometria inicial, mantida pelo menos durante duas semanas. A Resposta Hematológica Completa dá-se quando a leucometria fica abaixo de $10.000/\text{mm}^3$, com ausência de pró-mielócitos ou mieloblastos, menos do que 5% de mielócitos ou metamielócitos, e a plaquetometria em torno de $450.000/\text{mm}^3$, mantendo-se por pelo menos quatro semanas.

Já a Resposta Citogenética pode ser Ausente (>90% de células com cromossoma Ph positivo), Menor (35% a 90% de células com cromossoma Ph positivo); Parcial (5% a 34% de células com cromossoma Ph positivo); Completa (0% de células com cromossoma Ph positivo) e Maior, que corresponde à soma de Completa mais Parcial, isto é, com <35% de células com cromossoma Ph positivo.

6. Critérios de Mudança de Esquema Terapêutico

- Graus de toxicidade 3 e 4 - Determinantes da interrupção do Inibidor da tirosino-quinase ou do Alfa-Interferon (e, portanto, da mudança de esquema terapêutico), conforme os parâmetros mensuráveis do *National Cancer Institute* - NCI, de uso internacional.

- Capacidade funcional do doente caracterizada como 3 e 4, utilizando-se os critérios propostos pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG.

- Falta de aderência ao tratamento.

- Recaída hematológica em qualquer tempo ou ausência de resposta hematológica completa dentro de 3 (três) meses, na vigência do uso de Inibidor da tirosino-quinase ou de Alfa-Interferon.

- Recaída citogenética em qualquer tempo ou ausência de resposta citogenética completa ou maior (ver o item 5), após, no mínimo, 12 (doze) meses de uso de Alfa-Interferon (LMC em fase crônica).

- Progressão de fases da LMC com ou sem recaída hematológica, na vigência do uso de Inibidor da tirosino-quinase ou de Alfa-Interferon.

7. Exames Mínimos de Controle

Todas as fases:

- Exame físico, Hemograma completo, Contagem de plaquetas, Desidrogenase láctica, Ácido úrico, Uréia, Creatinina e Provas funcionais hepáticas - Semanalmente, até a estabilização das anormalidades provocadas pela leucemia ou pelo(s) antituberculoso(s).

- Outros, conforme a gravidade clínica e o grau de toxicidade medicamentosa.

Por fase:

- Fase Crônica – Hemograma de 1/1mês e mielograma com exame de citogenética (inclusive com percentual de células com o cromossoma Philadelphia) de 6/6 meses ou à suspeita de recaída pós-remissão.

- Fase de Transformação – Hemograma de 1/1 mês e mielograma com exame de citogenética (inclusive com percentual de células com o cromossoma Philadelphia) de 3/3 meses ou à suspeita de recaída pós-remissão.

- Fase Blástica – Hemograma semanal até a remissão hematológica; depois, mensal. Mielograma com exame de citogenética (inclusive com percentual de células com o cromossoma Philadelphia) de 3/3 meses, se mantiver remissão hematológica, ou à suspeita de recaída pós-remissão.

8. Interrupção do Tratamento

Tanto no uso de Inibidor da tirosino-quinase como no de Alfa-Interferon, assim como no uso de quimioterapia em geral, a ocorrência de intolerância (toxicidade de graus 3 e 4) indica a suspensão temporária do medicamento em uso, dando-se o retorno a ele, com menor dose do que a anteriormente utilizada.

Se esta dose menor ou a dose máxima tolerável ficarem aquém da mínima dose efetiva terapêutica, deve-se suspender definitivamente qual seja dos medicamentos citados, passando-se para a terapêutica seguinte preconizada para a respectiva fase da LMC.

9. Regulação, Controle, Avaliação e Auditoria:

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.

Ações de controle e avaliação 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* pagos), a verificação da conformidade dos percentuais apresentados com aqueles estabelecidos no Art. 8º desta Portaria, e, como acompanhamento da eficácia terapêutica, a verificação do tempo de permanência dos doentes sob o mesmo procedimento.

Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico (LMC), a fase (crônica, de transformação ou blástica), o esquema terapêutico e as doses diárias prescrita e fornecida; a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

10. Bibliografia

1- Appelbaum FR. As Leucemias. In: Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, O´Sullivan B. (Ed.) Manual de Oncologia Clínica da UICC. São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006: 693-720. (8ª Ed.)

2- Apperley JF. Managing the Patient with Chronic Myeloid Leukemia Through and After Allogeneic Stem Cell Transplantation. The American Society of Hematology 48th Annual Meeting, December 9-12, 2006. Education Program Book: 226-232.

3- Baccarani M. Comments on the Hammersmith Policy. Seminars in Hematology, (April), 2003, Vol. 40, No. 2, Suppl 2: 104-113 104.

4- Baccarani M, Saglio G, Goldman J *et al*. Evolving Concepts in the Management of Chronic Myeloid Leukemia, Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet. – Blood First Edition Paper, prepublished online May 18, 2006; DOI 10.1182/blood-2006-02-005686.

- 5- Baccarani M, Saglio G, Goldman J *et al.* Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 15 September 2006, Vol. 108, No. 6:1809-1820.
- 6- Barrett J. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. *Seminars in Hematology*, (April), 2003, Vol 40, No 2, Suppl 2: 59-71.
- 7- Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder DS, Sawyers CL, Arber DA, Slovak ML, Forman SJ. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood*, 15 June 2003, Vol. 101, No. 12: 4701-4707.
- 8- Berman E, Nicolaidis M, Maki RG *et al.* Altered Bone and Mineral Metabolism in Patients Receiving Imatinib Mesilate. *N Engl J Med*, May 11, 2002, Vol. 354, No. 9: 2006-2013.
- 9- Bradeen H *et al.* Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN 107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug considerations. *Blood*, 1 October 2006, Vol. 108, No. 7: 2332-2338.
- 10- Branford S *et al.* Detection of *BCR-ABL* mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*, 1 July 2003, Vol. 102, No. 1: 276-283.
- 11- Chustecka Z. Cardiotoxicity of Imatinib Is a "Surprise". *Nat Med*. Published on line July 24, 2006.
- 12- Corbin AS, La Rosée P, Stoffregen EP, Druker BJ, Deininger MW. Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood*, 1 June 2003; 101 (11): 4611-4614.
- 13- Cortes JE *et al.* Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α . *Blood*, 1 July 2003, Vol. 102, No. 1: 83-86.
- 14- Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. - Practical Management of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib. *Journal of Clinical Oncology*, (April 15), 2003, Vol 21, No 8: 1637-1647.
- 15- Deininger MWN. Cytogenetic Studies in Patients on Imatinib. *Seminars in Hematology*, (April), 2003, Vol 40, No 2, Suppl 2: 50-55.
- 16- Deininger M, Buchdunger E and Druker BJ – The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia – *Blood*, 1 April 2005, 105: 2640–2653.
- 17- Deininger MWN. Management of Early Stage Disease. The American Society of Hematology. 47th Annual Meeting, December 10-13, 2005. Education Program Book: 174-182.
- 18- Dobbin JA; Gadelha MIP. Mesilato de Imatinibe para Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2002, 48 (3): 429-438.
- 19- Druker BJ *et al.* Chronic Myelogenous Leukemia. The American Society of Hematology 44th Annual Meeting, December 6-10, 2002. Education Program Book: 111-135.
- 20- Druker BJ, Lee SJ. Chronic Myelogenous Leukemia. In: DeVita, VT; Hellman, S; Rosenberg, AS. *Cancer – Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 2121-2133. (7th Ed.)
- 21- Druker BJ. Circumventing Resistance to Kinase-Inhibitor Therapy. *N Engl J Med*, June 15, 2006, Vol. 354, No. 24: 2594-2596 (Editorial).

- 22- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, Vol. 355, No. 23, December 7, 2006: 2408-2417.
- 23- Druker BJ, Lee SJ. Chronic Myelogenous Leukemia. In: DeVita, VT; Hellman, S; Rosenberg, AS. *Cancer – Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 2267-2304. (8th Ed.)
- 24- Ebnöether et al. Cerebral oedema as a possible complications of treatment with imatinib. *The Lancet*, 18 May 2002, Volume 359, Number 9319: 1751-1752.
- 25- Esmaeli B et al. Severe periorbital edema secondary to STI571 (Gleevec). *Cancer*, 15-Aug-2002; 95 (4): 881-7. From NIH/NLM MEDLINE.
- 26- Etienne G et al. Imatinib Mesylate and Gray Hair. *N Engl J Med*, August 8, 2002, Vol. 347, No. 6. (letter)
- 27- Fitter S et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. *Blood*, 1 March 2008, Vol. 111, No. 5: 2538-2547.
- 28- Funke VAM, Medeiro CR, Lima DH et al. Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate in Brazil: A study of 98 cases. *Rev. bras. hematol. hemot*, 2005 ; 27 (3): 159-165.
- 29- Gambacorti-Passerini, CB et al. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *The Lancet Oncology*, 01 February 2003 Volume 4, Number 2: 75-85.
- 30- Goldman JM, Melo JV. Chronic Myeloid Leukemia — Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *N Engl J Med*, October 9, 2003, Volume 349. Number 15:1451-1464.
- 31- Gorre ME et al. BCR-ABL point mutants isolated from patients with imatinib mesylate-resistant chronic myeloid leukemia remain sensitive to inhibitors of the BCR-ABL chaperone heat shock protein 90. *Blood*, 15 October 2002, Volume 100, Number 8: 3041-3044.
- 32- Hahn EA, Glendenning GA. Quality of Life on Imatinib. *Seminars in Hematology*, (April), 2003, Vol 40, No 2, Suppl 2: 31-36.
- 33- Hasserjian RP et al. STI571 (Imatinib Mesylate) Reduces Bone Marrow Cellularity and Normalizes Morphologic Features Irrespective of Cytogenetic Response. *Am J Clin Pathol*, 2002, 117(3): 360-367.
- 34- Hensley ML, Ford JM. Imatinib Treatment: Specific Issues Related to Safety, Fertility, and Pregnancy. *Seminars in Hematology*, (April), 2003, Vol 40, No 2, Suppl 2: 21-25.
- 35- Hochhaus A. Cytogenetic and Molecular Mechanisms of Resistance to Imatinib. *Seminars in Hematology*, (April), 2003, Vol 40, No 2, Suppl 2: 69-79.
- 36- Hochhaus A. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of Imatinib therapy - *Blood* - 2007 109:2303-2309.
37. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M *et al* - Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib - *Leukemia* (2008) 22, 1200-1206.
- 38- Hoover R, Mahon JX, Melo JV, Daley GQ. Overcoming STI571 resistance with the farnesyl transferase inhibitor SCH66336. *Blood*, 1 August 2002, Volume 100, Number 3: 1068-1071.
- 39- Hughes TP, Kaeda J, Branford, S et al. (for the International Randomised Study of Interferon versus STI571 (IRIS) Study Group). Frequency of Major Molecular Responses to Imatinib or

Interferon Alfa plus Cytarabine in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. October 9, 2003, Volume 349, Number 15,:1423-1432.

40- Ilaria Jr. RL. Pathobiology of Lymphoid and Myeloid Blast Crisis and the Management Issues. The American Society of Hematology 47th Annual Meeting, December 10-13, 2005. Education Program Book: 188-194.

41- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. N Engl J Med, February 28, 2002, Vol. 346, No. 9,: 645-652.

42- Kantarjian HM et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. Blood, 15 May 2002, Volume 99, Number 10: 3547-3553.

43- Kantarjian HM et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Blood, 1 September 2002, Volume 100, Number 5: 1590-1595.

44- Kantarjian HM et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. Blood, 1 January 2003, Volume 101, Number 1: 97-99.

45- Kantarjian HM. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. Blood, 15 January 2003, Volume 101, Number 2: 473-475.

46- Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J et al , Survival Advantage with Imatinib Mesylate Therapy in Chronic- Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML-CP) after IFN- α Failure and in Late CML-CP, Comparison with Historical Controls - *Clinical Cancer Research*, January 1, 2004, vol 10, 68-75.

47- Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase myeloid leukemia. Blood, 15 April 2004; 103 (8): 2873-2878.

48- Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α . Blood. 2004; 104: 1979-1988.

49- Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia - Comparison with historic experience. Cancer, 13 April 2005, Volume 103, Issue 10: 2099-2108.

50- Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, Ravandi F, Rios MB, Shan J, Cortes J. Survival Benefit with Imatinib Mesylate versus Interferon Alpha-Based Regimens in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. Blood First Edition Paper, prepublished on line May 18, 2006; DOI 10.1182/blood-2006-02-004325. 27p. Copyright © 2006 American Society of Hematology.

51- Kantarjian HM, Pasquini R, Hamerschlak N et al - Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial - Blood, 15 June 2007 - volume 109, number 12, 5143-5150.

52- Keam SJ - Dasatinibe na Leucemia Mielóide Crônica e na Leucemia Linfoblástica Aguda Positiva para o Cromossomo Philadelphia - reimpresso de BioDrugs 2008, vol.22, (1) : 59-69.

53- Kerkela R, Grazette L, Yacobi R et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Nature Medicine. Published on line 23 July 2006; doi:10.1038/nm1446. 9p.

- 54- Krauser DS, Van Etten RA. Tyrosine Kinases as Targets for Cancer Therapy. *N Engl J Med*, July 14, 2005, Vol. 353, No. 2: 172-187.
- 55- Kreuzer KA, le Coutre P, Landt O, Na IK, Schwarz M, Schultheis K, Hochhaus A, Dörken B. Preexistence and evolution of imatinib mesylate-resistant clones in chronic myelogenous leukemia detected by a PNA-based PCR clamping technique. <http://link.springer.de/link/service/journals/00277/contents/03/00644/s00277-003-0644-yxh0...19/05/03>.
- 56- Lange T, Deininger MWN. Residual Disease in Chronic Myeloid Leukemia after Induction of Molecular Remission. *N Engl J Med*. October 9, 2003. Volume 349, Number 15.:1483-1484. (Correspondence)
- 57- Lin F, Drummond M, O'Brien S, Cervantes F, Goldman J, Kaeda J. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia patients who achieve complete cytogenetic remission on imatinib. *Blood*, 1 August 2003, Volume 102, Number 3: 1143. (Correspondence)
- 58- Lin NU, Sarantopoulos S, Stone JR, Galinsky I, Stone RM, Deangelo DJ, Soiffer RJ. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy. *Blood*, 1 November 2003, Volume 102, Number 9: 3455-3456. (Correspondence)
- 59- Löwenberg B. Minimal Residual Disease in Chronic Myeloid Leukemia. October 9, 2003. Volume 349. Number 15:1399-1401.
- 60- Luzzatto L; Melo JV. Acquired resistance to imatinib mesylate: selection for pre-existent mutant cells. Correspondence to the Editor. *Blood*, 1 August 2002, Vol. 100, No. 3: 1105-1106.
- 61- Luzzatto L et al. Imatinib: can one outwit chronic myeloid leukemia? <http://www.haematologica.it/2002>
- 62- Mahon FX, Belloc F, Lagarde V, Chollet C, Moreau-Gaudry F, Reiffers J, Goldman JM, Melo JV. MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood*, 15 March 2003, Volume 101, Number 6: 2368-2373.
- 63- Marin D et al. The use of imatinib (STI571) in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. *Haematologica*, September 2002, vol. 87(9): 980-989.
- 64- Marin D, Marktel S, Szydlo R et al. Survival of patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia on imatinib after failure on interferon alfa. *Lancet*, 23 August 2003, Volume 362, Number 9384. (letter).
- 65- Marktel S, Marin D, Foot N, Szydlo R, Bua M, Karadimitris A, de Melo VAS et al. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *haematologica/journal of hematology*, march 2003, vol. 88 (3): 260-267.
- 66- Melo JV. Resistance to imatinib mesylate in CML: all BCR-ABL mutations "are created equal but some are more equal than others". *Blood*, 1 June 2003; 101 (11): 4231. (Correspondence)
- 67- Moen MD, McKeage K, Plosker GL, Siddiqui MAA. Imatinib – A Review of its Use in Chronic Myeloid Leukaemia. *Drugs*, 2007; 67 (2): 299-320.
- 68- NCCN – National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Chronic Myelogenous Leukemia. V.2.2007. <http://www.nccn.org>
- 69- NICE – National Institute for Clinical Excellence. Final Appraisal Determination: Imatinib for chronic myeloid leukaemia. Protocol: The effectiveness of imatinib for first line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase. July 2002. 14p. <http://www.nice.org.uk>

- 70- O'Brien S. New Data Suggest Twice the Standard Dose of Gleevec (Imatinib) May Be Even More Effective as Initial Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia. 38th Annual Meeting of the ASCO, 2002.
- 71- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, Vol. 348, No.11, March 13, 2003: 994-1004.
- 72- O'Brien SG, Deininger MWN. Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Seminars in Hematology*, (April), 2003, Vol 40, No 2, Suppl 2: 26-30.
- 73- O'Dwyer, ME et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood*, 1 September 2002, Vol. 100, No. 5: 1628-1633.
- 74- O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, Farnsworth M, Kurilik G, Hsieh YC, Mori M, Druker, BJ. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood*, 15 January 2004, Volume 103, Number 2: 451-455.
- 75- O'Hare TO et al. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 1 October 2007, Vol. 110, No. 7: 2242-2249.
- 76- Ohno R, Nakamura Y. Prediction of Response to Imatinib by cDNA Microarray Analysis. *Seminars in Hematology*, (April), 2003, Vol 40, No 2, Suppl 2: 42-49.
- 77- Olavarria E et al. Imatinib mesylate (STI571) in the treatment of relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 15 May 2002, Volume 99, Number 10: 3861-3862.
- 78- Otazú I et al. A Rare, In-Frame BCR-ABL Fusion (e 13a3) in a Patient with in Aggressive Chronic Myeloid Leukemia. *Acta Haematol* 2002; 108: 150-153.
- 79- Otero L et al. The Impact of Additional Chromosomal Abnormalities in Response to Imatinib Mesylate Therapy for Chronic Myeloid Leukemia. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53 (4): 405-410.
- 80- Peggs K, Mackinnon S. Imatinib Mesylate – The New Gold Standard for Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, March 13, 2003, Vol. 348, No.11: 1048-1050.
- 81- Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. In: Tefferi A, Rajkumar SV, Kantarjian H. *Neoplastic Hematology – Diagnosis and Treatment*. Collection of symposium articles published in Mayo Clinic Proceedings. 2006 Mayo Foundation for Medical Education and Research. pp: 57-72.
- 82- Robert C, Spatz A, Faivre S, Armand JP, Raymond E. Tyrosine kinase inhibition and gray hair. *The Lancet*, 22 March 2003, Vol. 361, Number 9362. (Correspondence)
- 83- Roche-Lestienne C et al. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. *Blood*, 1 August 2002, Vol. 100, No. 3: 1014-1018.
- 84- Rosti G, Trabacchi E, Bassi S, Bonifazi F, de Vivo A, Martinelli G, Alberti D et al. Risk and early cytogenetic response to imatinib and interferon in chronic myeloid leukemia. *haematologica/journal of hematology*, march 2003, vol. 88 (3): 256-259.
- 85- Rosti G, Testoni N, Martinelli G, Baccarani M. The Cytogenetic Response as a Surrogate Marker of Survival. *Semin Hematol*, 2003, 40 (suppl 2) 56-61.
- 86- Rosti G., Martinelli G, Bassi S, et al. Molecular response to imatinib in late chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004; 103: 2284-2290.

- 87- Roy L, Guilhot J, Krahnke T et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*, 1 September 2006, Vol. 108, No. 5: 1478-1484.
- 88- Rowe JM. Closing the gap in CML. *Blood*, 15 March 2007, Vol. 109, No. 6: 2271.
- 89- Rule SAJ et al. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood*, 1 November 2002, Vol. 100, No. 9: 3434 (Correspondence)
- 90- Rumpel M, Friedrich T, Deininger MWN. Imatinib normalizes bone marrow vascularity in patients with chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood*, 1 June 2003; 101 (11): 4641-4643. (Correspondence)
- 91- Sawers CL et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*, 15 May 2002, Volume 99, Number 10: 3530-3539.
- 92- Sawyera CL. Resistance to imatinib: more and more mutations. *Blood*, 1 July 2003; 102 (1): 4. (Correspondence)
- 93- Schaich M; Schäkel K; Illmer T; Ehninger G; Bornhäuser M. Case Report: Severe epidermal necrolysis after treatment with imatinib and consecutive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <http://link.springer.de/link/service/journals/00277/contents/03/00643/s00277-003-0643-zxh0...19/05/03>.
- 94- Schlaifer D et al. Severe Urticaria and Edema Reaction after STI-571 Treatment. 38th Annual Meeting of the ASCO, 2002. Abstract # 2634.
- 95- Schrover RJ et al. Prognosis of Patients with CML in Chronic Phase Post Interferon-Alpha Therapy Treated with Imatinib – A Survival Model. 38th Annual Meeting of the ASCO, 2002. Abstract # 2649.
- 96- Shah NP. Loss of Response to Imatinib: Mechanisms and Management. The American Society of Hematology 47th Annual Meeting, December 10-13, 2005. Education Program Book: 183-187.
- 97- Slavin S et al. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Leukemia* 2002. Global Organization Against Leukemia (GOAL). Florida-USA, September 19-22, 2002. (Proceedings)
- 98- Talpaz M et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*, 15 May 2002, Volume 99, Number 6: 1928-1936.
- 99- Talpaz M et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354:2531-41.
- 100- Tipping AJ, Melo JV. Imatinib Mesylate in Combination With Other Chemotherapeutic Drugs: In Vitro Studies. *Seminars in Hematology*, (April), 2003, Vol 40, No 2, Suppl 2: 83-91.
- 101- Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, Chase A, Bua M, Marin D, Olavarria E et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 1 April 2002, Volume 99, Number 7: 2304-2309.
- 102- Warren E et al. The Clinical and Cost Effectiveness of Imatinib (Glivec, STI571) for Chronic Myeloid Leukaemia (CML). 38th Annual Meeting of the ASCO, 2002. Abstract # 1094.
- 103- Wolff NC, Richardson JA, Egorin M, Ilaria, Jr RL. The CNS is a sanctuary for leukemic cells in mice receiving imatinib mesylate for Bcr/Abl-induced leukemia. *Blood*, 15 June 2003, Vol. 101, No. 12: 5010-5013.