

SITÂNIA CHIESA

**Avaliação farmacoeconômica do transplante autólogo de
células-tronco hematopoiéticas e da quimioterapia no
tratamento da leucemia mieloide aguda**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Oncologia
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rêgo

São Paulo

2023

SITÂNIA CHIESA

**Avaliação farmacoeconômica do transplante autólogo de
células-tronco hematopoiéticas e da quimioterapia no
tratamento da leucemia mieloide aguda**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Oncologia
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rêgo

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Chiesa, Sitânia

Avaliação farmacoeconômica do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas e da quimioterapia no tratamento da leucemia mieloide aguda / Sitânia Chiesa. -- São Paulo, 2023.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Eduardo Magalhães Rêgo.

Descritores: 1.Leucemia mieloide aguda
2.Transplante autólogo 3.Transplante de células-tronco hematopoiéticas 4.Quimioterapia de consolidação 5.Análise de custos 6.Microcusteio 7.Análise farmacoeconômica 8.Economia da saúde

USP/FM/DBD-139/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A Deus, minha fonte de força e fé.

Aos meus pais, Darci e Tânia, e ao meu irmão
Marcio, meus maiores exemplos de vida.

Ao Ricardo, companheiro de todos os
momentos, pela compreensão e carinho ao
longo do período de elaboração deste trabalho.

Ao meu filho Mateus, presente de Deus, maior
força diária de amor e motivação.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rêgo, pela competência e respeito com que conduziu este processo, do alvorecer da ideia até a sua síntese.

À Vanessa Teich, pela fundamental contribuição em todo processo deste estudo.

Às Professoras Dra. Lorena Lôbo de Figueiredo Pontes, Dra. Katia Borgia Barbosa Pagnano, Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz, pelas valiosas contribuições no Exame de Qualificação.

À Dra Maria Isabel Ayrosa e Letícia Olops Marani, pelo suporte clínico na condução deste estudo.

À Gislaine Rodrigues Guimarães e Erika Peredo Celestino pelo suporte na coleta dos dados para o desenvolvimento deste estudo.

À Rita de Cassia Cavaglieri Medeiros, por todo suporte na formatação desta dissertação.

LISTA DE ABREVIATURAS

abl	ablação
allo	alogênico
auto	autólogo
del	deleção
inv	inversão
t	translocação cromossômica

LISTA DE SIGLAS

ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
Alo-TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Alogênico
Auto-TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Autólogo
CONS 1	Consolidação 1
CONS 2	Consolidação 2
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Scala Performance Status)
ELN	European LeukemiaNet
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HC	Hospital das Clínicas
ICAL	Consórcio Internacional de Leucemias Agudas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IR 1	Indução de Remissão 1
IR 2	Indução de Remissão 1
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NGS	Sequenciamento de Próxima Geração
OMS	Organização Mundial de Saúde
RC	Remissão Completa
SMD	Síndrome Mielodisplásica

LISTA DE SÍMBOLOS

dL	decilitro
g	grama
hs	horas
Kg	kilograma
Mg	miligrama
m ²	metro quadrado
nº	número
R\$	real
€	euro
\$	dólar
£	libra
<	menor que
>	maior que
=	igual a
%	por cento
µl	microlitro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formação das células sanguíneas.....	12
Figura 2 - Metanálise da razão de probabilidades de sobrevida global.....	22
Figura 3 - Organograma do ICAL	31
Figura 4 - Consumo global por ciclo de tratamento para pacientes do Grupo A (auto-TCTH) (A) e do Grupo B (IDAC) (B).....	38
Figura 5 - Custos por ciclo de bens e serviços para pacientes do Grupo A (auto-TCTH) (A) e Grupo B (IDAC) (B).....	40
Figura 6 - Grupo A: auto-TCTH - por ciclo de tratamento.....	51
Figura 7 - Grupo A: auto-TCTH - por bem e serviço consumido	52
Figura 8 - Grupo B: Citarabina 1g/m ² /12/12hs - por ciclo de tratamento	53
Figura 9 - Grupo B: Citarabina 1g/m ² /12/12hs - por bem e serviço consumido	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da OMS de neoplasias mieloides e leucemia	14
Tabela 2 - Leucemia Mieloide Agida OMS/2022.....	15
Tabela 3 - Estratificação de Risco European LeukemiaNet 2017	16
Tabela 4 - NCCN - Estratificação de risco por genética em LMA não LPA.....	18
Tabela 5 - Desfechos de alguns estudos que avaliaram TCTH e QT em LMA.....	21
Tabela 6 - Características demográficas e laboratoriais	35
Tabela 7 - Custo por ciclo de tratamento	38
Tabela 8 - Custos das terapias antimicrobianas por ciclo de tratamento	41
Tabela 9 - Perfil de Infecções por ciclo de tratamento	42

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	55
Anexo 2 - Comitê de Ética	56
Anexo 3 - Projeto ICAL	57

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	1
AGRADECIMENTOS.....	2
LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
LISTA DE SIGLAS.....	4
LISTA DE SÍMBOLOS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE TABELAS	7
ANEXOS	8
SUMÁRIO	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	12
1.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA – ESTADO DE DOENÇA	12
1.2 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	16
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	19
1.4 TRATAMENTO.....	19
1.5 DADOS ECONÔMICOS	22
1.6 MICROCUSTEIO	27
2. RACIONAL DO ESTUDO.....	28
3. OBJETIVO.....	28
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	29
4.1.1 <i>Critérios de inclusão</i>	29
4.1.2 <i>Critérios de exclusão</i>	30
4.1.3 <i>Pacientes que não atendem aos critérios de inclusão e exclusão</i>	30
4.2 BENS E SERVIÇOS CONSUMIDOS E AVALIADOS.....	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÃO.....	45
7. REFERÊNCIAS	46
8. APÊNDICE	51
9 ANEXOS.....	55

RESUMO

Chiesa S. Avaliação farmacoeconômica do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas e da quimioterapia no tratamento da leucemia mieloide aguda [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

O presente estudo comparou farmacoeconomicamente o tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) com transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo (auto-TCTH) com quimioterapia com citarabina em doses intermediárias (1g /m² 12/12 hs nos dias 1 a 6 - dose total: 12 g / m²) administrados após três ciclos de quimioterapia intensiva. Os pacientes receberam dois ciclos de indução e dois de consolidação, sendo o segundo ciclo de consolidação foi baseado no auto-TCTH ou na administração de citarabina em doses intermediárias. Todos os pacientes completaram os quatro ciclos propostos. Os grupos foram divididos em Grupo A: pacientes que foram submetidos ao auto-TCTH e Grupo B: pacientes que foram submetidos a quimioterapia com doses intermediárias de citarabina. Todos os pacientes foram atendidos em um centro único, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC – FMRP) e todos foram incluídos no estudo clínico ICAML2015 do Consórcio Internacional de Leucemias Agudas (ICAL). A análise foi realizada por ciclo de tratamento: indução 1 (IR 1), indução 2 (IR 2), consolidação 1 (CONS 1) e consolidação 2 (CONS 2). O objetivo do estudo foi determinar o custo do tratamento de consolidação realizado por meio de auto-TCTH ou por quimioterapia com doses intermediárias de citarabina, em pacientes com leucemia mieloide aguda. A metodologia utilizada foi a de microcusteio, que é um método de estimativa de custos que envolve a enumeração direta da quantidade utilizada e o custo unitário de cada insumo consumido no tratamento de um determinado paciente. Com base nos montantes de recursos consumidos por cada paciente, foi calculado um consumo médio, que refletiu o padrão de atendimento para a LMA. A cada recurso foi atribuído um custo unitário, de acordo com a perspectiva da instituição. Retrospectivamente, de 01/09/15 a 01/09/19 analisamos 9 pacientes, sendo 5 pacientes tratados com auto-TCTH e 4 pacientes tratados com doses intermediárias de citarabina, de ambos os sexos e com idade entre 18 e 60 anos. Nesta análise, observamos que o custo médio do auto-TCTH foi de R\$ 114.212,78, e da citarabina foi de R\$ 121.980,93. IR 1 foi o ciclo de tratamento de maior consumo em 6 de 9 pacientes, possivelmente pelas complicações infecciosas e pelas transfusões serem mais frequentes e com maior risco de vida em pacientes com doença ativa. A comparação dos custos entre os Grupos A e B durante a CONS 2 foi central para o presente estudo e o custo do tratamento total de IDAC foi inferior ao do auto-TCTH, mas quando considerado o custo médio por paciente, o oposto foi observado. Em ambos os grupos e independente do ciclo de tratamento, observamos que os insumos com maior impacto econômico foram as internações.

Palavras-chave: Leucemia mieloide aguda. Transplante autólogo. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. Quimioterapia de consolidação. Análise de custos. Microcusteio. Análise farmacoeconômica. Economia da saúde.

ABSTRACT

Chiesa S. Pharmacoeconomic evaluation of autologous hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy in the treatment of acute myeloid leukemia [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

The present study compared pharmacoeconomically the treatment of acute myeloid leukemia (AML) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) with chemotherapy with cytarabine in intermediate doses ($1\text{g}/\text{m}^2$ 12/12 hs on days 1 to 6 - total dose: $12\text{g}/\text{m}^2$) given after three cycles of intensive chemotherapy. Patients received two cycles of induction and two of consolidation, the second consolidation cycle being based on auto-HSCT or administration of cytarabine at intermediate doses. All patients completed the four proposed cycles. The groups were divided into Group A: patients who underwent auto-HSCT and Group B: patients who underwent chemotherapy with intermediate doses of cytarabine. All patients were treated at a single center, the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC – FMRP) and all were included in the ICAML2015 clinical study of the International Consortium of Acute Leukemias (ICAL). The analysis was performed by treatment cycle: induction 1 (IR 1), induction 2 (IR 2), consolidation 1 (CONS 1) and consolidation 2 (CONS 2). The aim of the study was to determine the cost of consolidation treatment performed using auto-HSCT or chemotherapy with intermediate doses of cytarabine, in patients with acute myeloid leukemia. The methodology used was micro-costing, which is a cost estimation method that involves the direct enumeration of the amount used and the unit cost of each input consumed in the treatment of a given patient. Based on the amounts of resources consumed by each patient, an average consumption was calculated, which reflected the standard of care for the AML. Each resource was assigned a unit cost, according to the perspective of the institution. Retrospectively, from 09/01/15 to 09/01/19 we analyzed 9 patients, 5 patients treated with auto-HSCT, and 4 patients treated with intermediate doses of cytarabine, of both genders and aged between 18 and 60 years. In this analysis, we observed that the mean cost of auto-HSCT was BRL 114,212.78, and that of cytarabine was BRL 121,980.93. IR 1 was the treatment cycle with the highest consumption in 6 out of 9 patients, possibly because infectious complications and because transfusions are more frequent and life-threatening in patients with active disease. Comparison of costs between Groups A and B during CONS 2 was central to the present study and the cost of the total treatment of IDAC was lower than that of auto-HSCT, but when considering the average cost per patient, the opposite was observed. In both groups and regardless of the treatment cycle, we observed that the inputs with the greatest economic impact were hospitalizations.

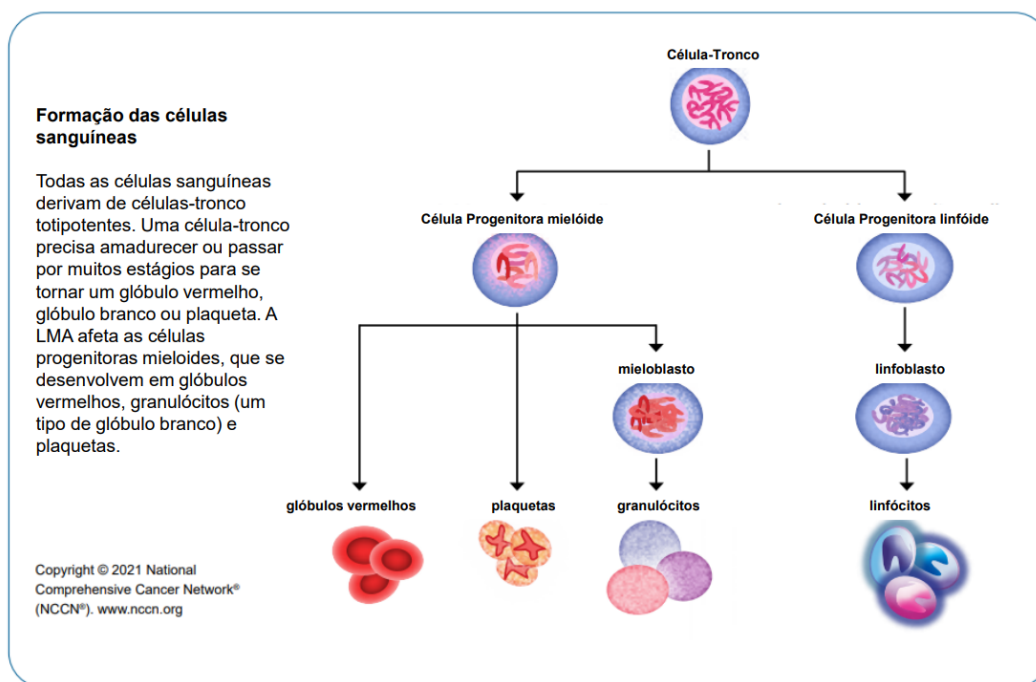
Keywords: Acute myeloid leukemia. Autologous transplant. Hematopoietic stem Cell transplantation. Consolidation chemotherapy. Cost analysis. Microcost. Pharmacoeconomic analysis. Health economics.

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA – ESTADO DE DOENÇA

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematopoiética caracterizada pela expansão de blastos da linhagem mieloide que infiltram a medula óssea, sangue periférico e outros tecidos [1]. Essas células progenitoras mieloides são incapazes de amadurecer até o estágio de células funcionais completamente diferenciadas sob estímulos fisiológicos e frequentemente exibem desregulação do ciclo celular e resistência à estímulos pró-apoptóticos [2-6] (Figura 1). A expansão das células blásticas na medula óssea geralmente resulta em insuficiência hematopoiética, levando a anemia, granulocitopenia e trombocitopenia [7].

Figura 1 - Formação das células sanguíneas



Fonte: NCCN Diretrizes para Pacientes® Leucemia Mieloide Aguda, 2022.

A maioria das LMAs são esporádicas e apresentam mutações somáticas adquiridas. Anormalidades cromossômicas clonais são detectadas na medula óssea de 50 a 60% dos adultos com LMA *de novo* [8-10]. Em 10 a 20% dos pacientes, o cariótipo anormal é complexo [mais de 3 anormalidades cromossômicas na ausência

de t(8;21), inv(16) ou t(16;16) e t(5;17)] e em 40 a 50%, nenhuma alteração é detectada por meio de técnicas citogenéticas convencionais. A caracterização clonal das translocações cromossômicas específicas associadas à LMA, proporciona um melhor entendimento da patogênese dessa doença, e também permite a classificação em grupos distintos de prognóstico e tratamento [8-11].

As LMAs são classificadas de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016, que considera as características clínicas, morfológicas, citoquímicas, imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares das células leucêmicas, bem como a associação da doença com tratamento prévio com quimioterapia ou anormalidades hematopoiéticas [1] (Tabela 1). Em 2022, foi publicada a atualização dessa classificação, cujos pontos principais que a distingue da de 2016 são: a abolição de um valor limítrofe para a contagem de blastos na medula óssea ou sangue periférico como critério diagnóstico de LMA e a ampliação da lista de anormalidades genéticas específicas da doença, cuja detecção é necessária e suficiente para o diagnóstico. São exceções à regra, as LMAs associadas ao rearranjo BCR/ABL1 e mutações do C/EBPA para as quais é necessária a detecção de ao menos 20% de blastos na medula óssea para confirmar o diagnóstico de LMA [12] (Tabela 2).

Tabela 1 - Classificação da OMS de neoplasias mieloides e leucemia

NEOPLASIA MIELOIDE DA OMS E CLASSIFICAÇÃO DE LEUCEMIA AGUDA
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) E NEOPLASIAS RELACIONADA
LMA com anormalidades genéticas recorrentes
LMA com t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
LPA com PML-RARA
LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
LMA com t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
LMA com inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
LMA (megacarioblástico) com t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
Entidade provisória: LMA com BCR-ABL1
LMA com NPM1 mutado
LMA com mutações bialélicas de CEBPA
Entidade provisória: LMA com RUNX1 mutado
LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas à terapia
LMA não categorizado nos itens anteriores
LMA com diferenciação mínima
LMA sem maturação
LMA com maturação
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica / monocítica aguda
Leucemia eritróide pura
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Panmielose aguda com mielofibrose
Sarcoma mieloide
Proliferação mieloide relacionada a Síndrome de Down
Mielopoese anormal transitória
Leucemia Mieloide associada com a Síndrome de Down

Fonte: Adaptado de Arber et al., 2016.

Na última revisão de 2016 foi incorporado a neoplasia mieloide com t(8;9)(p22;p24.1);PCM1-JAK2 como uma nova entidade provisória. Esta entidade rara é caracterizada por uma combinação de eosinofilia com achados predominantes de células eritróides imaturas na medula óssea, agregados linfóides muitas vezes mielofibrose, e às vezes imitando mielofibrose primária [1].

Tabela 2- Leucemia Mieloide Aguda OMS/2022

Leucemia mieloide aguda com anormalidades genéticas definitivas
Leucemia promielocítica aguda com fusão PML::RARA
Leucemia mieloide aguda com fusão RUNX1::RUNX1T1
Leucemia mieloide e aguda com fusão CBFβ::MYH11
Leucemia mieloide aguda com fusão DEK::NUP214
Leucemia mieloide aguda com fusão RBM15::MRTFA
Leucemia mieloide aguda com fusão BCR::ABL1
Leucemia mieloide aguda com rearranjo KMT2A
Leucemia mieloide aguda com rearranjo MECOM
Leucemia mieloide aguda com rearranjo NUP98
Leucemia mieloide aguda com mutação NPM1
Leucemia mieloide aguda com mutação CEBPA
Leucemia mieloide aguda, relacionada com mielodisplasia
Leucemia mieloide aguda, definida por diferenciação
Leucemia mieloide aguda com diferenciação mínima
Leucemia mieloide aguda sem maturação
Leucemia mieloide aguda com maturação
Leucemia basofílica aguda
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monocítica aguda
Leucemia eritroide aguda

Fonte: Adaptado de Khoury JD, et al., 2022.

1.2 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco mais adotada segue as recomendações da *European LeukemiaNet*, que consideram os critérios citogenéticos e moleculares avaliados no momento do diagnóstico [13] (Tabela 3).

Tabela 3 - Estratificação de Risco European LeukemiaNet 2017

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EUROPEAN LEUKEMIANET 2017	
CATEGORIA DE RISCO*	ANORMALIDADE GENÉTICA
Favorável	t(8;21) (*q22;q22.1) RUNX1-RUNX1T1 inv(16) (p13.1q22) ou t(16;16) (p13.1;q22); CBFβ-MYH11 NPM1 mutado sem FLT3-ITD ou FLT3-ITD ^{baixo†} CEBPA mutado bialélico
Intermediário	NPM1 Mutado e FLT3-ITD ^{alto†} NPM1 tipo selvagem sem FLT3-ITD ou com FLT3-ITD ^{baixo†} (sem lesões genéticas de risco desfavorável) t(9;11) (p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A [‡] Anormalidade Citogenéticas não classificadas como favorável ou desfavorável
Desfavorável	t(6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranjo t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3) (q21.3q26.2) ou t(3;3) (q21.3;q26.2) GATA2, MECOM(EV11) Cariótipo Complexo [§] , Cariótipo Monossomal NPM1 tipo selvagem e FLT3-ITD ^{alto†} RUNX1 Mutado [¶] ASXL Mutado [¶] TP53 Mutado [#]

Fonte: Adaptado de Döhner et al., 2017. *O impacto prognóstico de um marcador depende do tratamento e pode mudar com novas terapias. †Baixo, razão alélica baixa ($\leq 0,5$); Alto, razão alélica alta ($\geq 0,5$); avaliação semiquantitativa da razão alélica FLT3-ITD (usando análise de fragmentos de DNA) é determinada como proporção da área sob a curva "FLT3-ITD" dividida pela área sob a curva "FLT3-tipo selvagem"; estudos recentes indicam que LMA com mutação NPM1 e FLT3-ITD com razão alélica baixa também pode ter um prognóstico mais favorável e os pacientes não devem ser atribuídos rotineiramente ao TCPH alogênico. ‡ A presença de t(9; 11) (p21.3; q23.3) tem precedência sobre raro, mutações genéticas de risco desfavorável concomitante. §Três ou mais anormalidades cromossômicas não relacionadas na ausência de 1 das translocações ou inversões recorrentes designadas pela OMS, ou seja, t (8; 21), inv(16) ou t(16; 16), t(9; 11), t(v; 11) (v; q23,3), t(6; 9), inv(3) ou t(3; 3); LMA com BCR-ABL1. || Definido pela presença de 1 monossomia única (excluindo perda de X ou Y) em associação com pelo menos 1 monossomia adicional ou cromossomo estrutural anormalidade (excluindo o fator de ligação ao núcleo AML. ¶ Esses marcadores não devem ser usados como um marcador de prognóstico adverso se co-ocorrerem com subtipos de AML de risco favorável. # Mutações TP53 estão significativamente associadas a LMA com cariótipo monossômico e complexo.

A estratificação de risco recomendada pelo National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) de 2022 é similar ao European LeukemiaNet, diferenciando apenas com a inclusão de -5 ou del(5q); -7; -17/abn(17p) como risco desfavorável [14] (Tabela 4).

Além disso, a predisposição germinativa à LMA é cada vez mais reconhecida e sua identificação depende de teste em tecido não tumoral ou saliva e pode resultar no encaminhamento para aconselhamento genético, e na extensão desses serviços a familiares. Como os painéis comerciais de sequenciamento de próxima geração (NGS) para diagnóstico de LMA testam tecido neoplásico e potencialmente carecem de cobertura de genes ou pontos de mutação associados à predisposição germinativa, eles não devem ser usados isoladamente para avaliar a presença ou ausência de mutações de predisposição para LMA [14].

O teste de mutação germinativa só deve ser realizado em tecidos não neoplásicos que não apresentam risco de contaminação do sangue, como fibroblastos de pele cultivados de uma biópsia de pele. Isso normalmente não está disponível fora dos centros de referência acadêmica e tem um tempo de resposta. Assim, pode ser justificado testar o sangue periférico de candidatos a doadores de transplante familiar para mutações identificadas em amostras para diagnóstico ou remissão da LMA antes que os resultados estejam disponíveis a partir de amostras de tecido da linhagem germinativa. Ainda, os testes não devem substituir o encaminhamento para aconselhamento genético e avaliação de linhagem germinativa [14].

Tabela 4 - NCCN - Estratificação de risco por genética em LMA não LPA

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO POR GENÉTICA EM LMA NÃO LPA ^{1,2}	
CATEGORIA DE RISCO*	ANORMALIDADE GENÉTICA
Favorável	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 CEBPA mutado bialélico NPM1 mutado sem FLT3-ITD ou com FLT3-ITD ^{baixo†}
Intermediário	NPM1 Mutado e FLT3-ITD ^{alto†} NPM1 tipo selvagem sem FLT3-ITD ou com FLT3-ITD ^{baixo†} (sem lesões genéticas de risco desfavorável) t(9;11) (p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ‡ Anormalidade Citogenéticas não classificadas como favorável ou desfavorável
Desfavorável	t(6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranjo t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3) (q21.3q26.2) ou t(3;3) (q21.3;q26.2) GATA2, MECOM(EV1) -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Cariótipo Complexo [§] , Cariótipo Monossomal [¶] NPM1 tipo selvagem e FLT3-ITD ^{alto†} RUNX1 Mutado [¶] ASXL Mutado [¶] TP53 Mutado [#]

Fonte: Adaptado de Döhner et al., 2017.¹² Frequência, taxas de resposta e medidas de resultados devem ser relatadas por categoria de risco e, se números suficientes estiverem disponíveis, por lesões genéticas específicas indicadas. *O impacto prognóstico de um marcador depende do tratamento e pode mudar com novas terapias. †Baixa, baixa razão alélica (<0,5); razão alélica alta, alta (≥0,5); avaliação semiquantitativa da razão alélica FLT3-ITD (usando análise de fragmentos de DNA) é determinada como razão da área sob a curva “FLT3-ITD” dividida pela área sob a curva “FLT3-tipo selvagem”; independentemente das frações alélicas do FLT3, os pacientes devem ser considerados para TCH, embora estudos recentes indiquem que a LMA com mutação NPM1 e baixa razão alélica FLT3-ITD também pode ter um prognóstico mais favorável e os pacientes não devem ser rotineiramente designados para TCH alogênico. A razão alélica FLT3 ainda não é usado de forma generalizada, e se não estiver disponível, a presença de uma mutação FLT3 deve ser considerada de alto risco, a menos que ocorra concomitantemente com uma mutação NPM1, caso em que é risco intermediário. À medida que os dados forem surgindo, essa medida evoluirá. ‡ A presença de t(9; 11) (p21.3; q23.3) tem precedência sobre raro, mutações genéticas de risco desfavorável concomitante. §Três ou mais anormalidades cromossômicas não relacionadas na ausência de 1 das translocações ou inversões recorrentes designadas pela OMS, ou seja, t(8; 21), inv(16) ou t(16; 16), t(9; 11), t(v; 11) (v; q23,3), t(6; 9), inv(3) ou t(3; 3); LMA com BCR-ABL1. ¶ Definido pela presença de 1 monossomia única (excluindo perda de X ou Y) em associação com pelo menos 1 monossomia adicional ou anormalidade cromossômica estrutural (excluindo CBF AML). ¶ Esses marcadores não devem ser usados como um marcador de prognóstico adverso se co-ocorrerem com subtipos de AML de risco favorável. # Mutações TP53 estão significativamente associadas a LMA com cariótipo monossômico e complexo.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

A LMA é o tipo mais comum de leucemia aguda em adultos, correspondendo a 90% dos casos [7]. Nos Estados Unidos, há uma incidência anual estimada de 3,5 casos para cada 100.000 habitantes [7,15]. No Brasil, um estudo realizado no Rio Grande do Sul estimou a ocorrência em 1,11 casos / 100.000 habitantes / ano [16].

Os estudos epidemiológicos de base populacional conduzidos pelo INCA agrupam as leucemias agudas e crônicas, mieloides e linfoides, em uma única categoria. Segundo a publicação de 2019, a incidência estimada de leucemia para o triênio 2020-2022 é de 5.920 casos em homens e 4.890 em mulheres, totalizando 10.810 novos casos de leucemias neste período [17].

De acordo com o registro hospitalar de câncer conduzido pela Fundação Oncocentro de São Paulo, no período de janeiro/2000 a junho/ 2019, as leucemias são a 9ª causa mais comum de câncer tanto em homens quanto em mulheres, sendo mais predominante em homens (56%) do que em mulheres (44%), e a leucemia mieloide aguda foi a morfologia mais frequente (30,9%) [18].

1.4 TRATAMENTO

O tratamento da LMA é realizado em 3 fases: Indução (1 e 2), Consolidação (1 e 2) e Manutenção. A última fase nem sempre é necessária, mas estudos clínicos com drogas inibidoras de proteínas mutadas específicas (p.ex. inibidores do FLT3) frequentemente a incluem.

Indução: A indução é a primeira fase do tratamento. O objetivo da Indução é atingir a resposta ou remissão completa (RC) caracterizada pela presença de menos de 5% de células leucêmicas na medula e a normalização das contagens de células sanguíneas. Mas isso não significa que a LMA atingiu a cura. A remissão pode ser temporária ou permanente.

Consolidação: o tratamento de consolidação pode ocorrer após a indução para os pacientes que atingiram remissão. O tratamento de consolidação pode ser realizado de duas formas: transplante de células-tronco (autólogo ou alogênico) ou quimioterapia. Às vezes é chamado de terapia pós remissão, na qual deve ser uma combinação de consolidação e terapia de manutenção.

Manutenção: a manutenção pode ser a terceira fase de tratamento e é feito para prevenir o retorno da doença. Pode ser dada ao longo do tempo e ao longo de alguns anos. Nem todos os pacientes recebem terapia de manutenção, depende do tipo de doença, tipo de consolidação e risco de recidiva.

Apesar da heterogeneidade da doença, nos últimos 40 anos, a terapia escolhida para indução da remissão na leucemia mieloide aguda ainda é a infusão contínua de citarabina combinada com antraciclina, atingindo taxas de remissão hematológica em torno de 50 a 75% [7,19,20]. Alguns estudos tentaram intensificar a dose de citarabina sem melhora significativa em relação à sobrevida global desses pacientes [21]. Em contraste, a intensificação da dose de antraciclina de 45 mg / m² para 90 mg / m² nos regimes de indução de remissão mostrou melhores taxas de remissão completa, bem como um aumento na sobrevida global em pacientes jovens [22]. No entanto, uma metanálise relatou que altas doses de Daunorrubicina (90 mg/m² /dia por 3 dias ou 50 mg/m² /dia por 5 dias) e Idarrubicina (12 mg/m² dia por 3 dias) podem alcançar taxas de sobrevida em 5 anos entre 40 e 50% em adultos com LMA [23].

No estudo de Burnett AK. e colaboradores, onde compararam as doses de daunorrubicina 60 e 90 mg/m² por 3 dias nos regimes de indução de remissão, não mostraram diferenças na taxa de remissão completa e sobrevida global, mas a mortalidade nos primeiros 60 dias de tratamento foi significativamente maior no grupo tratado com 90 mg/m² (10% vs. 5% (HR 1,98 (1,30 a 3,02) p = 0,001)) [24]. No entanto, no estudo de revisão de E. Padron e H. Fernandez concluíram que doses mais elevadas de antraciclina apresentam maior taxa de remissão completa, com segurança e sem aumento da toxicidade relacionada ao tratamento [25]. Além disso, no estudo do grupo HOVON onde compararam as doses de daunorrubicina 90 mg/m² e 45 mg/m² em pacientes diagnosticados com LMA e com idade ≥ 60 anos, observaram que a dose de 90 mg/m² mostrou uma resposta maior, mais rápida e sem toxicidade adicional [26].

Embora a indução de remissão seja um fator crítico no aumento da sobrevida global em pacientes com LMA, a decisão fundamental após a indução é qual a melhor estratégia de tratamento pós-remissão [20,21,27]. Dependendo da estratificação de risco, o paciente pode receber consolidação com ciclos intermediários de doses de citarabina, TCTH autólogo ou TCTH alogênico, de acordo com a disponibilidade de

cada serviço e de um doador compatível. O tratamento escolhido na consolidação de pacientes de alto risco, se houver um doador compatível, é o TCTH alogênico, enquanto o tratamento de consolidação para pacientes de baixo risco pode ser realizado com doses intermediárias de citarabina ou TCTH autólogo, com eficácia semelhante [9,20,26-32]. Para os pacientes de risco intermediário o TCTH alogênico ainda é controverso. Estudos mostraram que grupos que receberam TCTH autólogo ao invés de quimioterapia em altas doses tiveram maior sobrevida livre de doença, menor risco de recidiva, menor mortalidade relacionada ao tratamento devido à menor toxicidade e menor tempo de neutropenia, mas tiveram sobrevida global semelhante [26,32,33] (Tabela 5).

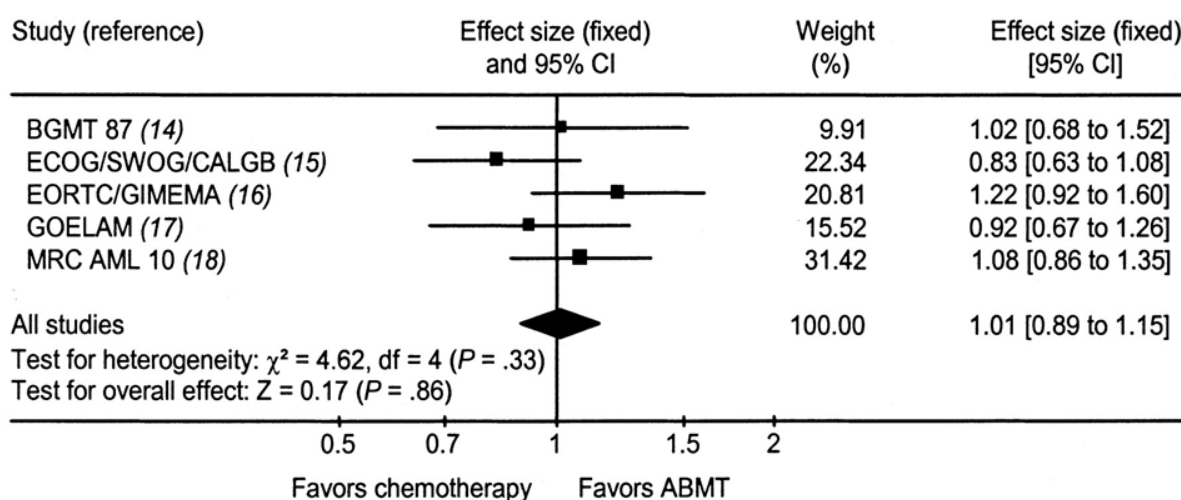
Tabela 5 - Desfechos de alguns estudos que avaliaram TCTH e QT em LMA

	Majhail, N.S., et al. (5 anos) (%)				Breems, D.A., et al. (5 anos) (%)				Zittoun, R.A., et al. (4 anos) (%)				Keating, A., et al. (5 anos) (%)			
	TCTH Aut	TCTH Alo	QT	S/T	TCTH Aut	TCTH Alo	QT	S/T	TCTH Aut	TCTH Alo	QT	S/T	TCTH Aut	TCTH Alo	QT	S/T
SG	98	-	-	-	31	-	-	56	56	59	46		54	59	-	-
SLD	94	-	-	-	31	-	-	44	48	55	30		47	54	-	-
Recidiva	4	-	-	-	36 (10 anos)	-	-	37 (10 anos)	40,6	24,4	57,1		45	26	-	-
Mortalidade	1	-	-	-	8 (10 anos)	-	-	4 (10 anos)	9,4	17,3	7,5		8	20	-	-

SG: Sobrevida Global; SLD: Sobrevida Livre de Recidiva; TCTH-Aut: Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas; TCTH-Alo: Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas; QT: Quimioterapia; S/T: Sem Tratamento.

De acordo com uma metanálise realizada por Nathan por P.C. e colaboradores de cinco estudos nas quais estavam disponíveis dados de sobrevida global, os resultados com TCTH autólogo foram melhores em três e os resultados com quimioterapia foram melhores em dois, no entanto, nenhuma das razões de probabilidades de sobrevida global foi estatisticamente significativa [34]. (Figura 2).

Figura 2 - Metanálise da razão de probabilidades de sobrevida global



Metanálise da razão das probabilidades de sobrevida global. Os quadrados à direita da linha vertical indicam melhor sobrevida global para pacientes recebendo transplante autólogo de medula óssea (ABMT), enquanto os quadrados à esquerda da linha vertical indicam melhor sobrevida global para pacientes recebendo quimioterapia. A linha horizontal através de cada quadrado representa o intervalo de confiança (IC) de 95%. O tamanho de cada quadrado reflete o peso relativo de cada estudo, e o losango representa a proporção combinada e seu IC de 95%. BGMT 87 = Bordeaux Grenoble Marselha Toulouse 87; ECOG/SWOG/CALGB = Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste/Grupo de Oncologia do Sudoeste/Grupo B de Câncer e Leucemia; EORTC/GIMEMA = Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer/Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto; GOELAM = Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques; MRC AML 10 = (Reino Unido) Medical Research Council Acute Myeloid Leukemia Trial 10.

1.5 DADOS ECONÔMICOS

O custo da medicina personalizada em oncologia vem aumentando. No Reino Unido, onde a assistência médica é gratuita, um relatório da Macmillan descobriu que o custo de um diagnóstico de câncer resultou em aproximadamente £ 570 por mês. Um diagnóstico de câncer nos Estados Unidos aumenta a chance de falência em 250% [35].

A avaliação de tecnologia em saúde (ATS) tem sido usada para orientar as decisões em saúde e está bem estabelecida na maioria dos países desenvolvidos. A farmacoeconomia é o estudo das questões econômicas relacionadas às terapias farmacêuticas. Normalmente, isso envolve avaliações de tecnologia em saúde na forma de custo-efetividade de terapias específicas, ou estudos de impacto orçamentário para avaliar o custo de uma terapia específica para uma população de pacientes. Tais estudos podem ser usados para orientar as decisões de cobertura por

parte dos pagadores de cuidados de saúde e são formalmente utilizados em alguns países. Nos últimos anos, têm surgido desafios crescentes relacionados ao aumento do custo dos produtos farmacêuticos. Os custos têm causado uma pressão sobre os sistemas de saúde em todo o mundo, muitas vezes causando toxicidade financeira para os pacientes e para o sistema de saúde em geral [36].

A oncologia continua sendo um grande impulsionador de custos no sistema de saúde dos Estados Unidos. Os custos diretos do tratamento do câncer incluem consultas médicas, exames laboratoriais, exames, exames de imagem, radioterapia, internações hospitalares, cuidados e custos com medicamentos. Há também custos indiretos relacionados que incluem transporte e viagens, despesas da família durante o tratamento, cuidados, salários perdidos e questões financeiras. Os custos dos medicamentos são um dos principais impulsionadores do custo geral da oncologia e sobrecarregam significativamente os orçamentos dos pagadores [37].

De acordo com Ying Zheng e colaboradores, existem 3 postos-chave para tomadores de decisão em saúde:

1. Como o número de intervenções em uma determinada área terapêutica aumenta, as questões relevantes para decisão em avaliações de tecnologia em saúde (ATs), necessariamente expandem para incluir a comparação de sequências de tratamento ao invés de comparar opções de tratamento únicas.
2. A seleção do modelo de abordagem usada na captura de sequências de tratamento é impulsionada pela complexidade do problema de decisão, incluindo consideração da heterogeneidade do paciente, número de linhas de tratamentos, tipos de resultados e características dos riscos de eventos (variável no tempo ou constante).
3. O maior desafio para o tratamento do modelo de sequências é a escassez de dados clínicos que capturam impactos a longo prazo em relação a eficácia e segurança. As suposições comumente usadas encontradas em ATs para preencher a lacuna de dados tinham suas próprias limitações [38].

A LMA é considerada uma doença de alta carga econômica e clínica, comparada com outros cânceres [39,40,41]. Estudos que abordam custos econômicos da LMA mostraram que os principais fatores de custo parecem ser relacionados à hospitalização, incluindo tratamento com quimioterapia, recidiva da doença e TCTH. No entanto, os estudos econômicos publicados sobre LMA são relativamente

escassos e cobrem apenas fases limitadas de tratamento e tempo, excluindo na maioria das vezes os custos após recidiva e dados de SG [39].

Um estudo realizado na Suécia avaliou o impacto econômico da LMA em 2.954 pacientes adultos diagnosticados de 2007 a 2015. Foram usados registros nacionais suecos de base populacional, permitindo análises desde o diagnóstico até a morte ou acompanhamento de 5 anos para sobrevida, custos de internação e ambulatorial, custos de medicamentos, licença médica e aposentadoria antecipada. Os custos por paciente foram estratificados por faixa etária, opções de tratamento e status FLT3-ITD. O custo por paciente diferiu substancialmente entre as faixas etárias, sendo o custo médio maior no grupo com idade entre 18 e 59 anos e em particular naqueles submetidos ao TCPH alogênicas [41].

A expectativa de vida dos pacientes com LMA é curta, além do ganho de sobrevida global, a manutenção ou melhora da qualidade de vida é considerado de suma importância na escolha de terapias. Em uma revisão sistemática feita por Bosshard R. e colaboradores em 2018, onde avaliaram a qualidade de vida, encargos econômicos e custos relacionados ao tratamento, observaram que os pacientes com LMA e inelegíveis ao tratamento com quimioterapia de alta intensidade, possuem pior qualidade de vida comparada a outros tipos de cânceres, e que pacientes elegíveis à terapia de baixa intensidade possuem qualidade de vida pior daqueles elegíveis à terapia de alta intensidade [42]. Os custos médicos variaram muito, refletindo a heterogeneidade da LMA [42,43].

A hospitalização é um fator chave no custo do tratamento da LMA, mas não foi considerada em alguns estudos de custo, e a utilização de recursos médicos compreendeu aquisição e administração de medicamentos, exames de monitoramento da doença, transfusões, manejo de eventos adversos, cuidados de suporte e monitoramento de custos [43]. Bell JA. e colaboradores publicaram em 2018 uma análise retrospectiva do impacto econômico do tratamento de pacientes idosos com LMA nos EUA, e durante todo o período de seguimento, 92,0% dos pacientes tiveram internação, destes, 85,7% tiveram internação relacionada à LMA. Durante a internação, 39,2% dos pacientes foram admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI), sendo que 20,7% tiveram admissão na UTI relacionada à LMA. A média total dos custos mensais por paciente no período de seguimento foi de \$ 25.243, com custos do primeiro ano de \$ 27.756), mais que o dobro do segundo ano que foi de \$

12.953 após o diagnóstico de LMA. A maioria dos custos totais foram médicos (\$ 24.512), incluindo internações (\$ 6.548), outras consultas externas (\$ 5.021), cuidados de suporte (\$ 3.640), e administração de quimioterapia (\$ 2.029). Os custos de saúde dos pacientes idosos tratados com LMA foram substanciais, particularmente no primeiro ano após o diagnóstico [40].

Não há estudos brasileiros sobre os custos do tratamento intensivo de pacientes com LMA. Entretanto, foi publicada uma análise comparativa de custo efetividade do uso de posaconazol versus fluconazol para tratamento antifúngico em pacientes com LMA. O custo total do uso de posaconazol foi de \$ 220.656,31, e do uso de fluconazol foi de \$ 83.875,00. Estes resultados mostraram que pacientes com doença fúngica invasiva permanecem hospitalizados por mais de 12 dias, a um custo médio de \$ 850,85 por paciente por dia. O dinheiro total gasto por hospital privado em 100 pacientes por 100 dias foi \$ 342.318,00 para o grupo do posaconazol e \$ 302.039,00 para o grupo do fluconazol. Uma análise de sensibilidade (10%) não revelou diferença intergrupos [44].

Além disso, a necessidade de transfusão sanguínea representa um dos fatores de custo mais significativos associados à LMA. Os tratamentos de baixa intensidade (baixa dose de citarabina e agentes hipometilantes) tem potencial para reduzir a dependência transfusional e melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde. Em uma análise francesa de custo-efetividade dos tipos de tratamento em relação às transfusões de hemoderivados em uma coorte de 214 pacientes com LMA com ≥ 70 anos, não indicaram nenhuma vantagem significativa na sobrevida global com quimioterapia intensiva comparada ao tratamento de baixa intensidade. A diferença foi significativa quando comparada aos melhores cuidados de suporte, e o custo de transfusão de hemoderivados por paciente foi 1,3 vezes menor com terapia de baixa intensidade e 2,7 vezes menor com cuidados de suporte do que com quimioterapia intensiva. O custo médio de transfusão por paciente de acordo com a SG variou de 2,4 a 1,3 vezes menor com tratamento de baixa intensidade comparado à quimioterapia intensiva para pacientes com $SG \leq 13,3$ meses. Os custos variaram de 3,5 a 2,6 vezes menor com cuidados de suporte comparado à quimioterapia intensiva. Em contraste, os custos médios de transfusão foram comparáveis entre os tratamentos para pacientes com $SG > 13,3$ meses [45].

Contudo, o Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) nos países em desenvolvimento tem custos limitados. Em um estudo que determinou o modelo estrutural de custos do TCTH desenvolvido na última década em um hospital público universitário do México que incluiu: exames laboratoriais, procedimentos médicos, medicamentos quimioterápicos, outros medicamentos e custos de hospitalização, foram analisados para calcular o custo total de cada paciente. O custo total estimado para um TCTH alogênico foi de \$ 12.504, e os componentes mais caros foram os medicamentos e os testes laboratoriais. Os autores do estudo concluíram que o TCTH é uma opção acessível para pacientes com doença hematológica que vivem em países em desenvolvimento [46].

Avaliações econômicas de saúde são conduzidas para informar as decisões de alocação de recursos de saúde. A avaliação econômica foi definida como "a análise comparativa de cursos de ações alternativas em termos de seus custos e consequências". Todas as avaliações econômicas avaliam os custos, mas as abordagens para medir e avaliar as consequências das intervenções de saúde podem ser diferentes [47].

A preocupação generalizada sobre o aumento dos custos dos cuidados de saúde nos EUA, bem como em outros países, suscitou um interesse crescente em estudar o custo, a relação custo-eficácia e o custo-benefício das intervenções de saúde. É essencial que os custos das intervenções de saúde sejam avaliados rigorosamente, a fim de informar a alocação eficiente de recursos. A estimativa de custos é a base de qualquer avaliação econômica e formas específicas de análise refletem diferentes abordagens para avaliar as consequências das intervenções de saúde. [47]. O Painel dos EUA sobre custo-efetividade em Saúde e Medicina recomendou o microcusteio como a abordagem preferida para a estimativa de custos quando a estimativa de custo bruto alternativo poderia causar viés [48].

1.6 MICROCUSTEIO

Alguns estudos mostraram que o uso de métodos de microcusteio para medir componentes importantes de custos ajuda a melhorar a validade e a confiabilidade das estimativas de custo total para serviços hospitalares e para intervenções de diagnóstico ou tratamento onde os custos não estão disponíveis [49-52]. É particularmente útil para estimar os custos de novas intervenções ou tratamentos quando não há uma estimativa estabelecida para seus custos agregados [53-56].

O microcusteio é um método de estimativa de custos que envolve a "enumeração direta da quantidade utilizada e do custo unitário de cada insumo consumido no tratamento de um paciente em particular" [48]. Com base nas quantidades de recursos consumidos por cada paciente, calcula-se uma média de consumo, que reflita o padrão de tratamento da condição clínica em análise. A cada recurso é atribuído um custo unitário, em conformidade com a perspectiva adotada para a análise, seja ela do sistema público ou privado de saúde.

Em contraste com estudos de custeio bruto que geralmente refletem quantias ou encargos de reembolso, o microcusteio melhora a precisão na estimativa de custos e reflete o uso real de recursos e os custos específicos de cada paciente, viabilizado pela coleta de dados detalhados sobre os recursos utilizados e os custos unitários desses recursos. Ao contrário dos métodos de custeio bruto, que estimam os níveis médios de reembolso e são incapazes de fornecer maiores detalhamentos sobre os padrões de tratamento, os resultados do microcusteio refletem os verdadeiros custos para o sistema de saúde e para a sociedade.

2. RACIONAL DO ESTUDO

Com base no estudo de Breems D.A e colaboradores, onde não observaram diferenças significativas na sobrevida livre de doença e na sobrevida global de pacientes adultos com LMA tratados com TCTH autólogo ou quimioterapia intensiva., em nossa análise adotamos a premissa de equivalência clínica entre estas duas formas de tratamento. No contexto de instituições brasileiras, nas quais a frequência de infecções e a gravidade das mesmas parecem ser maiores que a reportada em estudos clínicos estrangeiros, é válido supor que o custo do tratamento baseado no TCTH autólogo seja menor que com quimioterapia intensiva, porque se espera um menor risco de neutropenia febril, resultando em menor utilização de medicamentos, menor tempo de hospitalização e de outros serviços de saúde.

3. OBJETIVO

Comparar os custos do tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) com transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo (auto-TCTH) com quimioterapia com citarabina em doses intermediárias ($1\text{g}/\text{m}^2$ 12/12 hs nos dias 1 a 6 - dose total: $12\text{g}/\text{m}^2$) administrados após três ciclos de quimioterapia intensiva.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Realizamos uma análise retrospectiva de pacientes diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda *de novo* - CID 92.0, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no período de 1º de setembro de 2015 a 1º de setembro de 2019. Os dados foram obtidos através do custeio da instituição e através do prontuário eletrônico. Os pacientes foram incluídos e excluídos da análise de acordo com os seguintes critérios abaixo.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão e de exclusão seguiram o protocolo do ICAL – International Consortium on Acute Leukemia (Anexo 1), porém foram incluídos apenas pacientes atendidos no HC-FMRP e independente da estratificação de risco de acordo com o cronograma da Figura 3.

O Consórcio Internacional de Leucemia Aguda (ICAL) é uma rede internacional que busca melhorar o atendimento de pacientes com leucemia aguda. Esta iniciativa, que é fortemente apoiada pela Sociedade Americana de Hematologia (ASH), atualmente reúne pesquisadores clínicos da Europa, América do Norte e América do Sul no espírito de colaboração clínica e laboratorial internacional.

4.1.1 Critérios de inclusão

- a) Diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) de acordo com os critérios da OMS;
- b) LMA não tratada previamente, incluindo: LMA de novo ou secundária a síndromes mielodisplásicas;
- c) Ausência de t(15;17), ou rearranjo PML-RARA e suas variantes (diagnóstico de leucemia promielocítica aguda);
- d) Idade superior ou igual a 18 anos ou inferior ou igual a 60 anos;
- e) Estado funcional ECOG de 0 a 2;
- f) Consentimento informado assinado;
- g) Capacidade de seguir os procedimentos do protocolo;
- h) Disposição para utilizar métodos anticoncepcionais durante o tratamento até a sua conclusão;
- i) Função renal e hepática adequada:

- Bilirrubina $\leq 1,5x$ o limite superior da normalidade;
- AST e ALT $\leq 2,5x$ o limite superior da normalidade;
- Creatinina $\leq 2,5$ mg/dL.

j) Função cardíaca adequada: fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 50\%$.

4.1.2 Critérios de exclusão

O paciente será excluído do protocolo se estiver incluído em pelo menos um dos critérios abaixo:

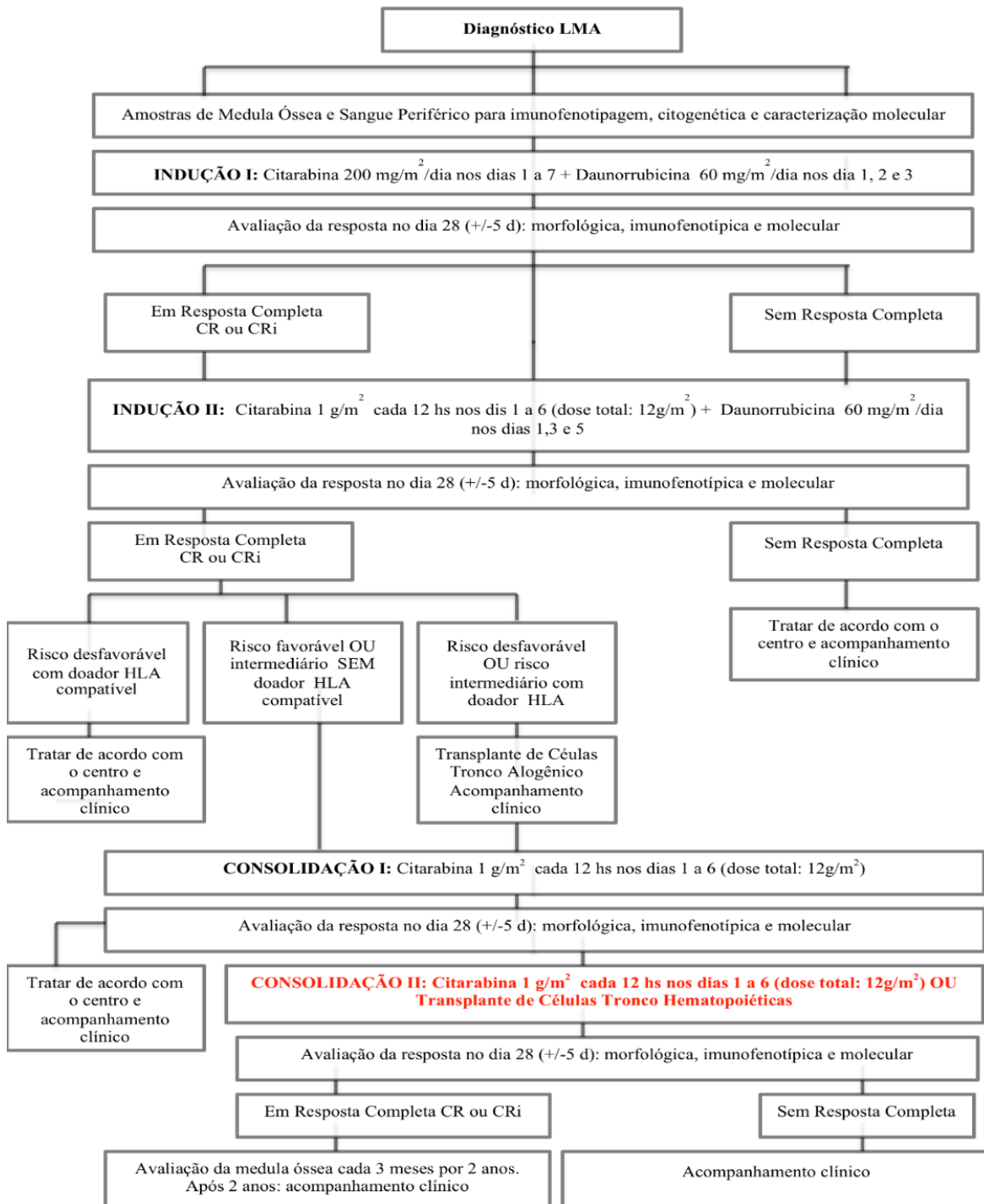
- Diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA) de acordo com os critérios da OMS [30];
- Diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) de alto risco de acordo com os critérios europeus da LeukemiaNet [9];
- Pacientes que não obtiveram remissão hematológica completa (RC1) ou remissão hematológica sem recuperação da contagem de plaquetas (RCi) após o ciclo de indução 2;
- Diagnóstico de leucemia aguda de linhagem ambígua, leucemia aguda bifenotípica ou leucemia aguda indiferenciada, segundo critérios da OMS;
- LMA previamente tratada, exceto com administração de hidroxiureia para citorredução;
- Idade superior a 60 anos ou inferior a 18 anos;
- Estado funcional ECOG > 2 ;
- Não assinar o consentimento informado;
- Incapacidade de seguir os procedimentos do protocolo;
- Ser mulher fértil que não esteja disposta a tomar qualquer método anticoncepcional durante o tratamento;
- Hipersensibilidade a qualquer droga do protocolo de tratamento;
- Sorologia positiva para HIV;
- Função hepática e renal alteradas não relacionadas à doença primária (LMA):
 - Bilirrubina $> 1,5x$ o limite superior da normalidade;
 - AST e ALT $>$ o limite superior de normalidade de $2,5x$;
 - Creatinina $> 2,5$ mg/dL.
- Função cardíaca alterada, com LVEF $< 50\%$.

4.1.3 Pacientes que não atendem aos critérios de inclusão e exclusão

O médico deve avaliar individualmente os pacientes que não atendem aos critérios de inclusão ou apresentam um ou mais critérios de exclusão. Esses pacientes serão incluídos no protocolo somente se o risco/benefício relativo for favorável ao

paciente. Nesses casos, o consentimento informado deve delinear o risco individual desse paciente.

Figura 3 - Organograma do ICAL



LMA: leucemia mieloide aguda; RC: remissão completa; CRi: remissão completa com recuperação hematológica incompleta; HLA: antígeno leucocitário humano.

O tratamento dos pacientes de alto risco sem doador para TCTH alogênico foi a critério de cada centro, porém o estudo do ICAL sugeriu que o regime de tratamento fosse realizado de forma idêntica para pacientes de baixo risco e de risco intermediário que não tivessem um doador HLA compatível.

Além disso, pacientes de alto risco e risco intermediário com doador HLA compatível não fizeram parte da análise dos principais objetivos do estudo, pois devem ser encaminhados para TCTH alogênico e a análise desses pacientes foi limitada ao acompanhamento da sobrevida global.

Após a seleção dos grupos, coletamos todos os insumos consumidos pelos pacientes durante o tratamento da Leucemia Mieloide Aguda, como: medicamentos, materiais, exames, transfusões, internações hospitalares e atendimentos ambulatoriais, no período que teve início na data do diagnóstico até a alta hospitalar após o tratamento da Consolidação 2, sendo que as análises foram realizadas por ciclos de tratamento, conforme abaixo:

Ciclo 1- Indução 1: data do diagnóstico até o dia anterior ao primeiro dia do ciclo de indução 2;

Ciclo 2 - Indução 2: data do primeiro dia do ciclo de indução 2 até o dia anterior do primeiro dia do ciclo de consolidação 1.

Ciclo 3 - Consolidação 1: data do primeiro dia do ciclo de consolidação 1 até o dia anterior do primeiro dia do ciclo de consolidação 2.

Ciclo 4 - Consolidação 2: data do primeiro dia do ciclo de consolidação 2 até a data da alta hospitalar ou óbito.

Todos os pacientes avaliados completaram o segundo ciclo de consolidação terapêutica, ou seja, passaram pelas fases de indução 1 e 2, e de consolidação 1 e 2.

4.2 BENS E SERVIÇOS CONSUMIDOS E AVALIADOS

Medicamentos: foram avaliados todos os medicamentos utilizados no período determinado, independente do setor utilizado pelo paciente, como enfermaria, ambulatório, centro cirúrgico e setor de exames, incluindo corticoide associado a antimicóticos e antibacterianos, antivirais, hormônios sistêmicos e hemostáticos, terapias para cálculos biliares, antivaricosos tópicos, sedativos, amins vasoativas,

antiparasitários, expansores de volume sanguíneo, anestésicos venosos opioides e analgésicos narcóticos, antieméticos, anti-gota, antimicrobianos, antiarrítmicos, antidepressivos antifúngicos, anti-hipertensivos, antídotos, substitutos e soluções hidroeletrólíticas, redutores de acidez gástrica, laxantes, antineoplásicos, suplementos minerais, analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios, bloqueadores neuromusculares, anticonvulsivantes, antissépticos, hemomolientes e hidratantes, agentes de contraste, antialérgicos, nutrição parenteral, anticoagulantes, antiespasmódicos, diuréticos, anestésicos não opioides, anestésicos inalatórios, anestésicos locais, imunoestimulantes e fatores de crescimento hematopoiéticos, anticolinérgicos, ansiolíticos e hipnóticos, analgésicos narcóticos, anti-hemorroidas, broncodilatadores, antifiséticos, hipolipidêmicos, queratolíticos, hormônios antidiuréticos, vitaminas, neurolépticos.

Exames: foram avaliados todos os exames como análise bioquímica, análise diagnóstica genética, análise imunológica, análise microbiológica, análise hematológica, análise coprológica, exames de imagem, análise do LCR e análise urinária.

Internação: analisou-se a utilização de leitos em qualquer setor da instituição, como: enfermarias de hematologia e quimioterapia, unidade de transplante de medula óssea e unidades de internação, centro cirúrgico e unidade de terapia intensiva.

Atendimento ambulatorial: analisamos todos os bens e serviços utilizados durante o atendimento ambulatorial, excluindo medicamentos para evitar duplicidade, pois já foram contabilizados em medicamentos.

Hemoderivados: foram analisados todos os hemoderivados utilizados, tais como: concentrado de plaquetas, concentrado de granulócitos, concentrado de hemácias e coleta de células progenitoras hematopoiéticas, e kit de aférese.

Os custos dos insumos variam de um ano para outro, e para equilibrar o custo dos insumos foram adaptados ao custo médio do ano de 2019, último ano do período analisado.

Para análise de custos, inicialmente coletamos todos os bens e serviços consumidos pelos pacientes incluídos no estudo de acordo com os critérios descritos anteriormente. Após a coleta dos dados quantitativos, utilizamos o custo unitário dos insumos através da perspectiva da instituição, e atualizados pelo valor referente ao último ano apurado, ou seja, 2019. Dividimos por ciclo de tratamento (Indução 1 – IR

1, Indução 2 – IR 2, Consolidação 1 – CONS 1 e Consolidação 2 – CONS 2), para termos uma clareza maior do impacto econômico por ciclo terapêutico. Os insumos incluídos na análise foram: medicamentos e materiais, exames, internação hospitalar, atendimento ambulatorial, hemoderivados e o kit de aférese. Todos os dados foram fornecidos pela instituição e através do prontuário eletrônico.

O valor de custo médio de atendimento ambulatorial e das diárias de hospitalização foram calculados pela metodologia de custeio por absorção, que apropria todos os custos diretos e indiretos aos atendimentos prestados, e o valor dos medicamentos foram calculados separadamente para evitar duplicata. O custo médio referente ao ano de 2019 de atendimento ambulatorial abrangeu consultas médicas, curativos, paramédicos, pequenas cirurgias e procedimentos.

Alguns exames como por exemplo, exames para avaliação de mutações entre outros, não possuem valor de custo definido por não serem ainda padronizados na Instituição, sendo que esses são financiados pela pesquisa clínica do hospital, e devido a isso, a informação coletada destes é somente quantitativa.

Nos dados relacionados ao consumo de hemoderivados são incluídos nos custos: materiais específicos, materiais de consumo geral, testes complementares, energia elétrica, água e esgoto, despesas com pessoal, depreciação, comodato, e manutenção de equipamentos, manutenção predial, descartes de resíduos, entre outros. Alguns dados não foram analisados por estarem em processo de padronização e avaliação de custo, por exemplo: Concentrado de granulócito irradiado, e com isso os dados estão incompletos, e se faz necessário uma análise mais aprofundada quando relacionada ao consumo de insumos relacionados às transfusões.

Para o cálculo de custo dos tratamentos, utilizamos a metodologia de microcusteio. Na qual, os componentes de custo são definidos no nível mais detalhado, a partir de dados individuais do tratamento do paciente, através da revisão do prontuário e de dados obtidos pela instituição. A unidade de análise em microcusteio é o serviço individual, uma vez que, considerando a perspectiva da análise do estudo, o método procura avaliar os custos com a maior precisão possível, incluindo os custos diretos e indiretos dos cuidados prestados ao paciente.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 01/09/2015 a 01/09/2019, selecionamos 9 pacientes que foram divididos em dois grupos. Grupo A: os pacientes que foram submetidos ao TCTH autólogo, e Grupo B: os pacientes que foram submetidos à quimioterapia com citarabina na dose intermediária de 1g/m²/12hs, durante o tratamento de consolidação. Foram incluídos 5 pacientes no grupo A, sendo na sua maioria mulheres (5 vs. 0) e 4 pacientes no grupo B, com equilíbrio em relação ao gênero (2 vs. 2). Em relação à estratificação de risco em ambos os grupos os pacientes apresentaram somente risco intermediário. A maioria dos pacientes em ambos os grupos apresentaram ECOG = 0 e os valores hematológicos foram na sua maioria maiores no grupo do TCTH autólogo (Tabela 6).

Tabela 6 - Características demográficas e laboratoriais

	Grupo A auto-TCTH (N = 5)	Grupo B IDAC (N = 4)
Idade em anos (mediana; variação)	45 (20 - 59)	40 (21 - 54)
Gênero (masculino/feminino) (N)	0/5	2/2
ELN2017 Categoria de Risco (N)		
Favorável	0	0
Intermediário	5	4
ECOG score (N)		
0	4	4
1	0	0
2	1	0
Hemoglobina; g/dL; mediana (variação)	7,8 (4,9 – 11,8)	6,4 (5,2 – 8,9)
Leucócitos; x 10³/µl; mediana (variação)	21,9 (2,9 – 35,1)	28,0 (1,3 – 52,5)
Plaquetas; x 10³/µl; mediana (variação)	74,0 (7,0 – 167,0)	57,5 (31,0 – 122,0)
% blastos no sangue periférico; mediana (variação)	49,0 (37,0 – 100,0)	37,5 (2,0 – 82,0)
% blastos na medula óssea; mediana % (variação)	90,0 (58,0 – 98,0)	80,0 (22,0 – 95,0)

As Figuras 4A e 4B mostram o custo por paciente por ciclo para pacientes dos grupos A e B, respectivamente. O consumo total do Grupo A foi de R\$ 571.063,89 com custo médio de R\$ 114.212,78 por paciente, enquanto no Grupo B o consumo total foi de R\$ 487.923,73 com custo médio de R\$ 121.980,93. O custo médio por ciclo de tratamento no Grupo A foi IR 1: R\$ 33.093,08 (17.743,48 – 48.142,36); IR 2: 22.404,43 (11.687,30 – 33.123,27); CONS 1: 23.814,31 (21.270,24 – 38.681,04); CONS 2: 34.900,95 (23.611,36 – 41.229,59). E para o Grupo B foi IR 1: 47.187,60 (36.788,63 – 51.977,36); IR 2: 32.344,56 (13.771,88 – 67.772,02); CONS 1: 27.217,13 (10.683,20 – 36.597,42); CONS 2: 15.231,64 (6.546,36 – 23.253,53), com tempo médio de internação de 88,4 dias (93,0 – 133,0) para o Grupo A e 94 dias (50,0 – 153,0) para o Grupo B (Tabela 7). A quimioterapia administrada nos três primeiros ciclos de tratamento foi idêntica nos grupos A e B. No entanto, observou-se heterogeneidade na utilização de insumos por ciclo de tratamento. Nesse contexto, seria de se esperar maior consumo no IR 2 por ser considerado aquele com maior chance de toxicidade, hematológica e não hematológica, em relação ao IR 1 e CONS 1 devido à associação de antraciclina e IDAC. No entanto, observamos maior consumo no IR 1 em relação ao IR 2, CONS 1 e CONS 2 em seis dos nove pacientes. Uma possível explicação é o fato de as complicações infecciosas e as transfusões serem mais frequentes e com maior risco de vida em pacientes com doença ativa, ou seja, com maior infiltração de medula óssea e sangue por blastos leucêmicos. A comparação dos custos entre os Grupos A e B durante a CONS 2 foi central para o presente estudo e, conforme mostrado na Tabela 5, o custo do IDAC foi inferior ao do auto-TCTH, mas quando considerados os custos de todo o tratamento, o oposto foi observado.

Deve ser contemplada nessa análise a questão da idade dos pacientes, que foi semelhante nos grupos A e B, com a mediana de idade inferior a 50 anos. Como demonstrado no estudo sueco [41], o custo do tratamento por paciente é maior entre adultos jovens < 60 anos de idade). No referido estudo, o custo médio por paciente foi de € 170.748, enquanto as faixas etárias 60–69 anos, 70–79 anos e >80 anos incorreram em um custo médio de € 92.252, € 48.344 e € 24.118, respectivamente, ao longo de 5 anos. Da mesma forma, Bell JA. et al. demonstraram que os custos de saúde dos pacientes idosos tratados com LMA foram substanciais, mas inferiores aos mais jovens, particularmente no primeiro ano após o diagnóstico [40].

No estudo sueco, pacientes com menos de 60 anos submetidos ao transplante de células-tronco tiveram os custos mais altos (€ 228.525 em 5 anos). Cerca de 60% dos custos foram de internações e 20% de licenças médicas e aposentadorias precoces; o custo por dia foi maior desde a primeira admissão até a remissão completa [41]. Considerando os dados na literatura, podemos afirmar que a coorte de pacientes que foi analisada no presente estudo, corresponde àquela que mais demanda o uso de recursos do sistema de saúde e adequada ao objetivo proposto.

Em uma análise realizada por Portugal, R. D., e Nucci, M. L. M. que objetivou entender a abordagem terapêutica da LMA no Brasil, observaram que 98% dos pacientes mais jovens receberam o protocolo "7 + 3" com infusão contínua de citarabina e antraciclina. A antraciclina preferida foi a daunorrubicina (64%) [54].

No protocolo do ICAL a antraciclina de escolha é a daunorrubicina, por ser a antraciclina de menor custo. Atualmente o custo fábrica das três antraciclina disponíveis no Brasil são: daunorrubicina (R\$ 77,81 – R\$ 99,25); mitoxantrona (R\$ 1.316,00) e idarrubicina (R\$ 689,03 – R\$1.322,65) [55].

Entretanto, o tratamento de LMA no Brasil comparado aos valores reportados no estudo sueco, foi significativamente mais baixo, sendo que dentre alguns fatores contribuintes, podemos destacar recursos humanos e insumos mais baratos, considerando a diferença de per capita na Suíça é de U\$ 94.000 vs. U\$ 7.500 no Brasil.

Figura 4 - Consumo global por ciclo de tratamento para pacientes do Grupo A (auto-TCTH) (A) e do Grupo B (IDAC) (B)

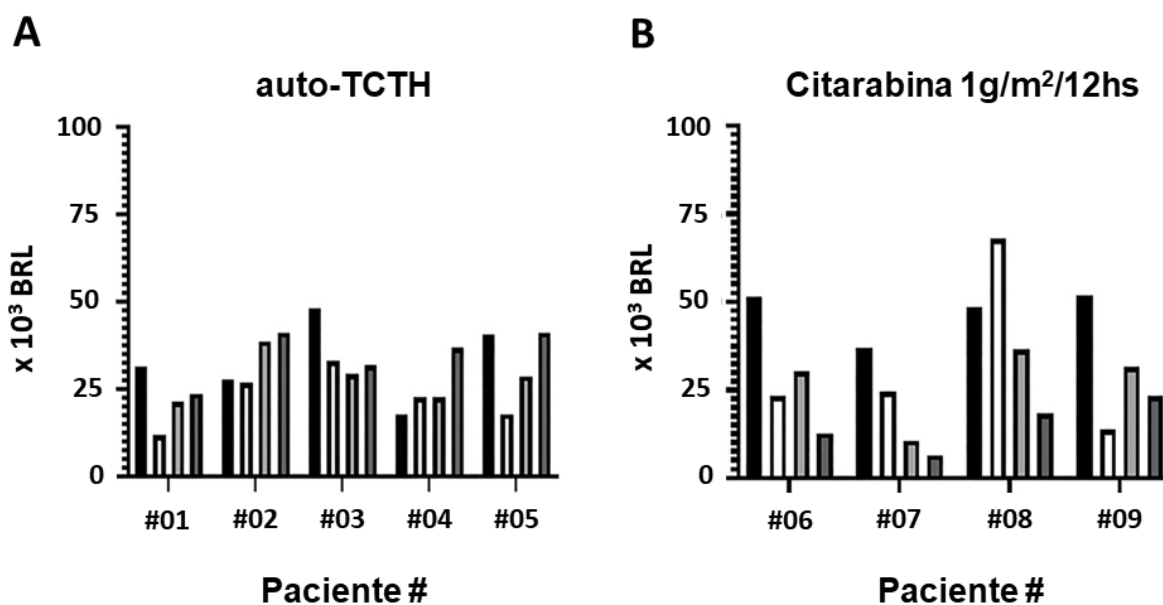


Tabela 7 - Custo por ciclo de tratamento

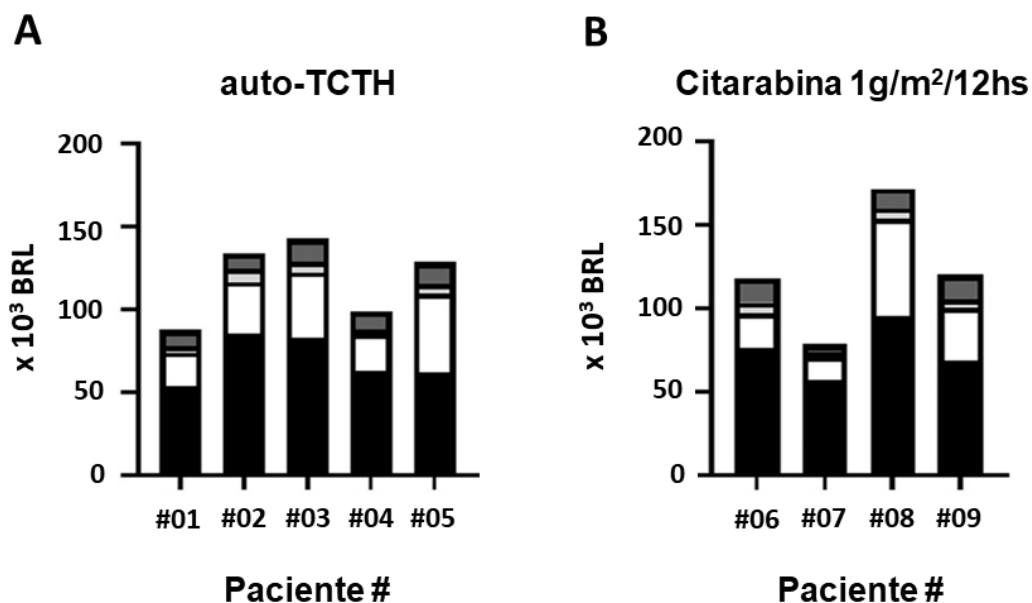
	Grupo A auto-TCTH (N = 5)	Grupo B IDAC (N = 4)
CICLO		
IR 1; média (variação)	33.093,08 (17.743,48 – 48.142,36)	47.187,60 (36.788,63 – 51.977,36)
IR 2; média (variação)	22.404,43 (11.687,30 – 33.123,27)	32.344,56 (13.771,88 – 67.772,02)
CONS 1; média (variação)	23.814,31 (21.270,24 – 38.681,04)	27.217,13 (10.683,20 – 36.597,42)
CONS 2; média (variação)	34.900,95 (23.611,36 – 41.229,9)	15.231,64 (6.546,36 – 23.253,53)
Duração da Hospitalização em dias; média (variação)	88,4 (93 – 133)	94,0 (50 – 153)

Conforme mostrado nas Figuras 5A e 5B, independentemente do ciclo de tratamento, observamos que os insumos de maior impacto econômico foram as internações hospitalares, que representaram 51,2% dos custos totais, correspondendo a 47,7% dos custos totais no Grupo A e 59,9% no Grupo B. Esse resultado corrobora com o estudo de Bell JA. et al. que reportaram que a maioria dos custos totais foram médicos (\$ 24.512), incluindo internações (\$ 6.548), outras consultas externas (\$ 5.021), cuidados de suporte (\$ 3.640), e administração de quimioterapia (\$ 2.029).

No presente estudo não determinamos custos separados para as admissões em Unidade de Terapia Intensiva. Já no estudo de Bell JA. et al. 39,2% dos pacientes foram admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI), sendo que 20,7% tiveram admissão na UTI relacionada à LMA. A média total dos custos mensais por paciente no período de seguimento foi de \$ 25.243, com custos do primeiro ano de \$ 27.756), mais que o dobro do segundo ano que foi de \$ 12.953 após o diagnóstico de LMA.

O segundo insumo de maior impacto econômico foram os medicamentos e, nesse sentido, o tratamento de infecções desempenhou um papel importante no aumento do uso de insumos em geral. Por isso, analisamos se o período de internação e outros bens e serviços foram impactados pelas infecções hospitalares. Todos os pacientes do estudo apresentaram neutropenia febril que exigiu internação hospitalar. Em média, os pacientes do Grupo B permaneceram 5,6 dias a mais no hospital do que os do Grupo A.

Figura 5 - Custos por ciclo de bens e serviços para pacientes do Grupo A (auto-TCTH) (A) e Grupo B (IDAC) (B)



As infecções desempenham um papel importante no aumento do uso de bens e serviços em geral, por isso analisamos se o período de internação e outros bens e serviços são impactados por infecções hospitalares.

A Tabela 8 mostra os custos de antibióticos e terapias antifúngicas por ciclo em cada grupo. Os medicamentos da primeira classe resultaram em custos semelhantes entre os grupos. Por outro lado, a consolidação com IDAC exigiu consideravelmente mais tratamento antifúngico do que o auto-TCTH. Todos os episódios de infecções fúngicas invasivas (IFI) foram considerados prováveis de acordo com o Grupo Cooperativo da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer/Infecções Fúngicas Invasivas e o Grupo de Consenso do Grupo de Estudo de Micoses do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (EORTC/MSG) [57], e os antifúngicos mais utilizados foram a anfotericina B (desoxicolato) e o voriconazol, enquanto a profilaxia foi realizada com fluconazol. A frequência e bactérias identificadas em neutropênicos febris foram semelhantes entre os grupos (Tabela 9).

Tabela 8 - Custos das terapias antimicrobianas por ciclo de tratamento

		CUSTO DE ANTIBIÓTICOS	CUSTO DE ANTIFÚNGICOS
Grupo A auto-TCTH (N = 5)	IR 1	9.416,36	11.480,04
	IR 2	3.768,55	4.558,04
	CONS 1	3.080,68	8.700,29
	CONS 2	2.675,95	6.885,64
	TOTAL	18.941,54	31.624,01
Grupo B IDAC (N = 4)	IR 1	7.236,37	18.555,55
	IR 2	3.982,57	32.489,18
	CONS 1	2.939,66	5.194,44
	CONS 2	926,81	2.285,31
	TOTAL	15.085,41	58.524,48

Tabela 9 - Perfil de Infecções por ciclo de tratamento

GRUPO A: AUTO-TCTH (N = 5)						
PACIENTE	CICLO	HOSPITALIZAÇÃO (dias)	NEUTROPENIA FEBRIL	AGENTE INFECCIOSO	RESPOSTA	STATUS DEPOIS DA CONS-2
HC-FMRP-01	IR 1	30	Sim	Não Identificado	RP	Vivo
	IR 2	08	Sim	Não Identificado	RC	
	CONS 1	07	Sim	Escherichia Coli	RC	
	CONS 2	22	Sim	Klebsiella sp.	RC	
HC-FMRP-02	IR 1	27	Sim	Não Identificado	RC	Vivo
	IR 2	22	Sim	Escherichia Coli	RC	
	CONS 1	33	Sim	Escherichia Coli	RCi	
	CONS 2	25	Sim	Não Identificado	RC	
HC-FMRP-03	IR 1	27	Sim	Não Identificado	RC	Morto
	IR 2	32	Sim	Klebsiella pneumoniae	RC	
	CONS 1	26	Sim	Não Identificado	RC	
	CONS 2	21	Sim	Não Identificado	RC	
HC-FMRP-04	IR 1	17	Sim	Não Identificado	R	Vivo
	IR 2	22	Sim	Não Identificado	RC	
	CONS 1	18	Sim	Escherichia Coli	RC	
	CONS 2	24	Sim	Não Identificado	RC	
HC-FMRP-05	IR 1	32	Sim	Enterococcus Falcium	RC	Morto
	IR 2	09	Sim	Não Identificado	RC	
	CONS 1	23	Sim	Não Identificado	RC	
	CONS 2	17	Sim	Klebsiella pneumoniae	RC	
GRUPO B: IDAC (N = 4)						
PACIENTE	CICLO	HOSPITALIZAÇÃO (dias)	NEUTROPENIA FEBRIL	AGENTE INFECCIOSO	RESPOSTA	STATUS DEPOIS DA CONS-2
HC-FMRP-6	IR 1	46	Sim	Não Identificado	RC	Vivo
	IR 2	19	Sim	Não Identificado	RC	
	CONS 1	22	Sim	Não Identificado	RCi	
	CONS 2	09	Sim	Não Identificado	RCi	
HC-FMRP-07	IR 1	36	Sim	Não Identificado	RP	Morto
	IR 2	22	Sim	Não Identificado	RC	
	CONS 1	08	Sim	Não Identificado	RC	
	CONS 2	07	Sim	Não Identificado	R	
HC-FMRP-08	IR 1	35	Sim	Não Identificado	RC	Vivo
	IR 2	35	Sim	Não Identificado	RCi	
	CONS 1	33	Sim	Staphylococcus epidermidis	RCi	
	CONS 2	15	Sim	Não Identificado	RCi	
HC-FMRP-09	IR 1	36	Sim	Não Identificado	RP	Morto
	IR 2	09	Sim	Não Identificado	RP	
	CONS 1	25	Sim	Klebsiella pneumoniae	RCi	
	CONS 2	19	Sim	Não Identificado	RCi	

IR 1: indução 1; IR 2: Indução 2; CONS 1: Consolidação 1; CONS 2: Consolidação 2; RC: Resposta Completa; RP: Response Parcial; R: Recidiva; RCi: Resposta Completa com Recuperação Hematológica Incompleta.

Um estudo retrospectivo e multicêntrico realizado no Brasil que teve como objetivo caracterizar a epidemiologia e a carga de IFD em receptores de TCTH (alo e auto), bem como em pacientes com LMA e LLA tratados com quimioterapia intensiva. Em seguimento de um ano, a incidência de IFD foi de 13,0%, sendo a aspergilose o agente mais frequente, seguida de cândida e fusarium. A incidência de IFD foi maior na LMA (26,1%), seguida pela LLA (16,7%), alo-TCTH (11,3%) e auto-TCTH (2%). A profilaxia antifúngica foi rotineiramente administrada a pacientes com LMA recebendo quimioterapia ou TCTH, e a escolha do antifúngico dependia da avaliação de risco de IFD [58].

Há uma escassez de estudos sobre os custos de cuidados intensivos de pacientes tratados em países de baixa e média renda (LMIC). Tuon e colaboradores realizaram uma análise comparativa de custo-efetividade do uso de posaconazol versus fluconazol para tratamento antifúngico em pacientes com LMA no Brasil. O custo total do uso do posaconazol foi de US\$ 220.656,31, enquanto o do fluconazol foi de US\$ 83.875,00. Esses resultados mostraram que pacientes com IFD que permaneceram internados por mais de 12 dias, o custo médio foi de US\$ 850,85 por paciente por dia. O dinheiro total gasto por hospital privado em 100 pacientes por 100 dias foi de US\$ 342.318,00 para o posaconazol e de US\$ 302.039,00 para o grupo do fluconazol [44].

Observamos que a hospitalização foi um fator chave no custo do tratamento da LMA, mas não foi considerada em alguns estudos de custo na literatura [43]. Bell JA. e colaboradores publicaram em 2018 uma análise retrospectiva do impacto econômico do tratamento de pacientes idosos com LMA nos EUA. Noventa e dois por cento dos pacientes foram internados pelo menos uma vez e em 39,2% das internações foi necessária internação em unidade de terapia intensiva (UTI). O custo médio mensal total por paciente foi de US\$ 25.243 durante o tratamento, sendo maior no primeiro ano (US\$ 27.756) em relação ao segundo ano (US\$ 12.953). A maior parte dos custos totais foram médicos (US\$ 24.512), incluindo hospitalizações (US\$ 6.548), consultas ambulatoriais (US\$ 5.021), cuidados de suporte (US\$ 3.640) e administração de quimioterapia (US\$ 2.029). Portanto, a internação foi responsável por 26,7% dos custos [40].

Deve-se ressaltar que adotamos um método de microcusteio, ao contrário dos estudos de custeio bruto que geralmente refletem valores de reembolso ou cobranças,

o microcusteio melhora a precisão na estimativa de custos e reflete o uso real de recursos e custos específicos do paciente, possibilitado por coleta de dados detalhados sobre os recursos utilizados e os custos unitários desses recursos. Em nossa análise, consideramos o custo unitário de cada recurso por premissa da instituição. Fornecemos uma visão importante do impacto econômico das necessidades e escolhas dos serviços de saúde no contexto de um país de renda média, nossos resultados podem auxiliar médicos e gestores de saúde no direcionamento adequado dos investimentos.

6. CONCLUSÃO

Este estudo se baseia em casos que representam bem a realidade do tratamento da LMA em países de renda média e podem ajudar a melhorar a alocação de recursos no sistema nacional de saúde. A principal limitação é o número de pacientes. Incluímos apenas pacientes que participaram do estudo ICAML2015, cujo diagnóstico e tratamento foram padronizados e podem ser considerados como tratamento padrão. Consideramos que nossas conclusões podem ser facilmente replicadas para outros centros.

Nossos resultados mostram que os custos da consolidação com IDAC e com auto-TCTH são semelhantes, mas no primeiro os custos relacionados à terapia antifúngica foram maiores. Isso é importante em regiões com maior frequência de IFI.

7. REFERÊNCIAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**. 127(20):2391-2405, 2016.
2. Scholl C, Gilliland DG and Fröhling S. Deregulation of signaling pathways in acute myeloid leukemia. **Semin Oncol**. 35(4):336-345, 2008.
3. Sternberg DW and Gilliland DG. The role of signal transducer and activator of transcription factors in leukemogenesis. **J Clin Oncol**, 22(2):361-371, 2004.
4. Lin HK, Bergmann S and Pandolfi PP. Deregulated TGF-beta signaling in leukemogenesis. **Oncogene**. 24(37):5693-5700, 2005.
5. Moe-Behrens GH and Pandolfi PP. Targeting aberrant transcriptional repression in acute myeloid leukemia. **Rev Clin Exp Hematol**. 7(2):139-159, 2003.
6. Kosmider O and Moreau-Gachelin F. From mice to human: the "two-hit model" of leukemogenesis. **Cell Cycle**. 5(6):569-570, 2006.
7. R. Hoffman, et al. Clinical Manifestations and treatment of acute myeloid leukemia, in Hematology: Basic Principles and Practice. Canadá: Elsevier Inc. Canada; 2013.
8. Grimwade D. The changing paradigm of prognostic factors in acute myeloid leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**. 25(4):419-425, 2012.
9. Rollig C, Bornhäuser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, Aulitzky W, Bodenstein H, Tischler HJ, Stuhlmann R, Schuler U, Stölzel F, von Bonin M, Wandt H, Schäfer-Eckart K, Schaich M, Ehninger G. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. **J Clin Oncol**. 29(20):2758-2765, 2011.
10. Grimwade D and Mrózek K. Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia. **Hematol Oncol Clin North Am**. 25(6):1135-1161, vii, 2011.
11. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, Klein JP, Zhang MZ, Rizzo JD. High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second CR. **Bone Marrow Transplant**. 46(3):385-392, 2011.
12. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization

Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. **Leukemia**. 2022 Jul;36(7):1703-1719.

13. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**. 129:424-447, 2017.
14. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Version 2.2022, 06/14/22©, disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml_blocks.pdf
15. Siegel R, Naishadham D and Jemal A. Cancer statistics. **CA Cancer J Clin**. 63(1):11-30, 2013.
16. Capra M, Vilella L, Pereira WV, Coser VM, Fernandes MS, Schilling MA, Almeida D, Gross M, Leite M, Hellwig T, Natchigal G, Zelmanowicz A, Paskulin G, Neumann J, Silla L. Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul, Brazil. **Leuk Lymphoma**. 48(12):2381-2386, 2007.
17. Instituto Nacional de Câncer – Ministério da Saúde – INCA. Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
18. Fundação Oncocentro de São Paulo – FOSP. São Paulo. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/fosp/diretoria-adjunta-de-informacao-e-epidemiologia/rhc-registro-hospitalar-de-cancer/dados-de-cancer/>
19. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Biemond BJ, Gratwohl A, de Greef GE, Verdonck LF, Schaafsma MR, Gregor M, Theobald M, Schanz U, Maertens J, Ossenkoppele GJ, Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. **N Engl J Med**. 364(11):1027-1036, 2011.
20. Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. 396-405, 2009.
21. Lowenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. **Blood**. 121(1):26-28, 2013.
22. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou S, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. **Blood**. 117(8):2358-2365, 2011.

23. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. **Br J Haematol.** 161(2):192-203, 2013.
24. Burnett AK. New induction and postinduction strategies in acute myeloid leukemia. **Curr Opin Hematol.** 19(2):76-81, 2012.
25. Padron E and Fernandez H. Anthracycline dose intensification in young adults with acute myeloid leukemia. **Ther Adv Hematol.** 3(1):17-27, 2012.
26. Breems DA, Boogaerts MA, Dekker AW, Van Putten WLJ, Sonneveld P, Huijgens PC, Van der Lelie J, Vellenga E, Gratwohl A, Verhoef GEG, Verdonck LF, Löwenberg B. Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in the treatment of adult patients under 60 years with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective randomized Dutch-Belgian Haemato-Oncology Co-operative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) trial. **Br J Haematol.** 128(1):59-65, 2005.
27. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JHK, Harrison G, Medical Research Council Adult and Paediatric Working Parties. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. **Br J Haematol.** 118(2):385-400, 2002.
28. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, Wadleigh M, DeAngelo DJ, Stone RM, Sakamaki H, Appelbaum FR, Döhner H, Antin JH, Soiffer RJ, Cutler C. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. **JAMA.** 301(22):2349-2361, 2009.
29. Nakasone H, Nakasone H, Izutsu K, Wakita S, Yamaguchi H, Muramatsu-Kida M, Usuki K. Autologous stem cell transplantation with PCR-negative graft would be associated with a favorable outcome in core-binding factor acute myeloid leukemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** 14(11):1262-1269, 2008.
30. Wang J, Ouyang J, Zhou R, Chen B, Yang Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials. **Acta Haematol.** 124(2):61-71, 2010.
31. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, Witte T, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. **N Engl J Med.** 332(4):217-223, 1995.
32. Keating A, DaSilva G, Pérez WS, Gupta V, Cutler CS, Ballen KK, Cairo MS, Camitta BM, Champlin RE, Gajewski JL, Lazarus HM, Lill M, Marks DI, Nabhan C, Schiller GJ, Socie G, Szer J, Tallman MS, Weisdorf DJ. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a

- registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research. **Haematologica**. 98(2):185-192, 2013.
33. Nathan PC, Crump LSM and Beyene J. Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**. 96(1):38-45, 2004.
 34. Ramsey S, Blough D, Kirchhoff A, Kreizenbeck K, Fedorenko C, Snell K, Newcomb P, Hollingworth W, Overstreet K. Washington State cancer patients found to be at greater risk for bankruptcy than people without a cancer diagnosis. **Health Aff. (Millwood)** 32(6):1143–1152, 2013.
 35. Goldstein DA, Strohbehn GW, Serritella AV, Hyman DA, Lichter AS, Ratain MJ. Interventional Pharmacoeconomics. **Cancer J**. 26(4):330-334, 2020.
 36. Runyan A, Banks J and Bruni DS. Current and future oncology management in the United States. **J Manag Care Spec Pharm**. 25(2):272-281, 2019.
 37. Zheng Y, Pan F and Sorensen S. Modeling Treatment sequences in pharmacoeconomic models. **Pharmacoeconomics**. 35(1):15-24, 2017.
 38. Van de Velde AL, Beutels P, Smits EL, Van Tendeloo VF, Nijs G, Anguille S, Verlinden A, Gadiisseur AP, Schroyens WA, Dom S, Cornille I, Goossens H, Berneman ZN. Medical costs of treatment and survival of patients with acute myeloid leukemia in Belgium. **Leuk Res**. 46:26-29, 2016.
 39. Hagiwara M, Sharma A, Chung KC, Delea TE. Healthcare resource utilization and costs in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. **J Med Econ**. 21(11):1119-1130, 2018.
 40. Bell JA, Galaznik A, Farrelly E, Blazer M, Murty S, Ogbonnaya A, Eaddy M, Fram RJ, Faller DV, Kota V. Economic burden of elderly patients with acute myeloid leukemia treated in routine clinical care in the United States. **Leuk Res**. 71:27-33, 2018.
 41. Hernlund E, Redig J, Paulsson B, Derolf AR, Höglund M, Vertuani S, Juliusson G. Socioeconomic cost of AML in Sweden-A population-based study using multiple nation-wide registers. **EJHaem**. 2(3):385-393, 2021.
 42. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D. Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. **Cancer Treat Rev**. 69:224-232, 2018.
 43. Stein EM, Bonifacio G, Latremouille-Viau D, Guerin A, Shi S, Gagnon-Sanschagrín P, Briggs O, Joseph GJ. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs in patients with acute myeloid leukemia in commercially insured and Medicare populations. **J. Med Econ**. 21(6):556-563, 2018.
 44. Tuon FFB, Florencio KL, Cunha CA, Rocha JLL. Cost-effectiveness of posaconazole in private and public Brazilian hospitals. **Rev Iberoam Micol**. 35(2):63-67, 2018.
 45. Cannas G., Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. **Transfus Clin Biol**. 22(5-6):341-347, 2015.

46. Jaime-Pérez JC, Heredia-Salazar AC, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre H, Villarreal-Villarreal CD, Mancías-Guerra C, Herrera-Garza JL, Gómez-Almaguer D. Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: the experience in northeast Mexico. **Oncologist**. 20(4):386-392, 2015.
47. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. **Value Health**. 16(2):231-250, 2013.
48. Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
49. Tan SS, Rutten FFH, Van Ineveld BM, Redekop WK, Hakkaart-Van Roijen L. Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. **Eur J Health Econ**. 10(1):39-45, 2009.
50. Ruger JP, Emmons KM, Kearney MH, Weinstein MC. Measuring the costs of outreach motivational interviewing for smoking cessation and relapse prevention among low - income pregnant women. **BMC Pregnancy Childbirth**. 9:46, 2009.
51. Heerey A, McGowan B, Ryan M, Barry M. Microcosting versus DRGs in the provision of cost estimates for use in pharmacoeconomic evaluation. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**. 2(1):29-33, 2002.
52. Shrive FMCN, Ghali WA, Donaldson C, Manns BJ. The impact of using different costing methods on the results of an economic evaluation of cardiac care: microcosting vs gross-costing approaches. **Health Econ**. 18(4):377-388, 2009.
53. Barnett PG. An improved set of standards for finding cost for cost-effectiveness analysis. **Med Care**. 47(7 Suppl 1):S82-88, 2009.
54. Portugal, R. D., & Nucci, M. L. M. (2020). Current treatment preferences in acute myeloid leukemia: a survey in Brazil. *Hematology, transfusion and cell therapy*, 42(3), 252–254.
55. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>.
56. Frick KD. Microcosting quantity data collection methods. **Med Care**. 47(7 Suppl 1):S76-81, 2009.
57. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP and et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. **Clin Infect Dis**. 46(12):1813-1821, 2008.
58. Nucci M. How I Treat Febrile Neutropenia. **Mediterr J Hematol Infect Dis**. 13(1): e2021025, 2021.

8. APÊNDICE

Figura 6 - Grupo A: auto-TCTH - por ciclo de tratamento

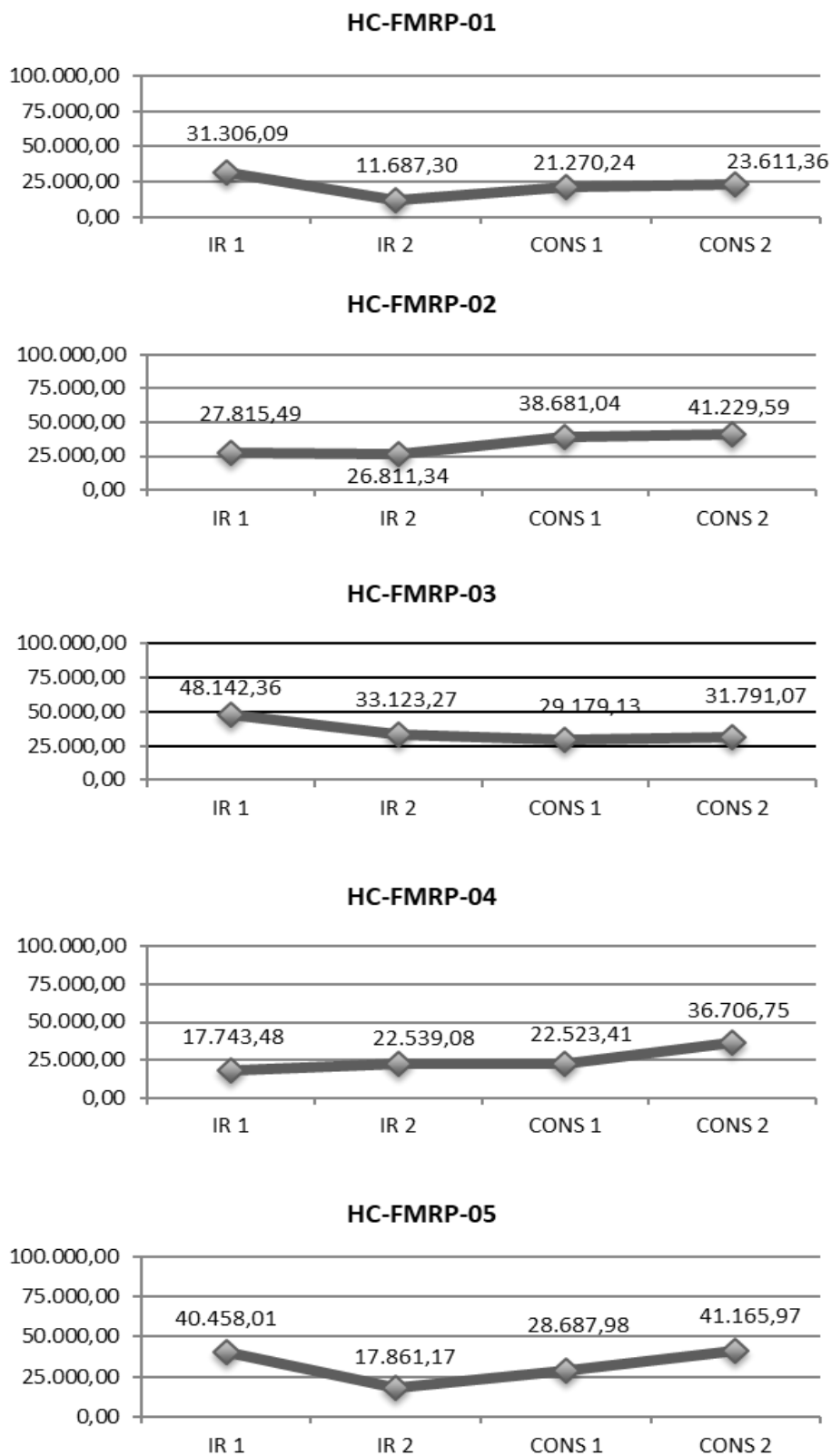


Figura 7 - Grupo A: auto-TCTH - por bem e serviço consumido

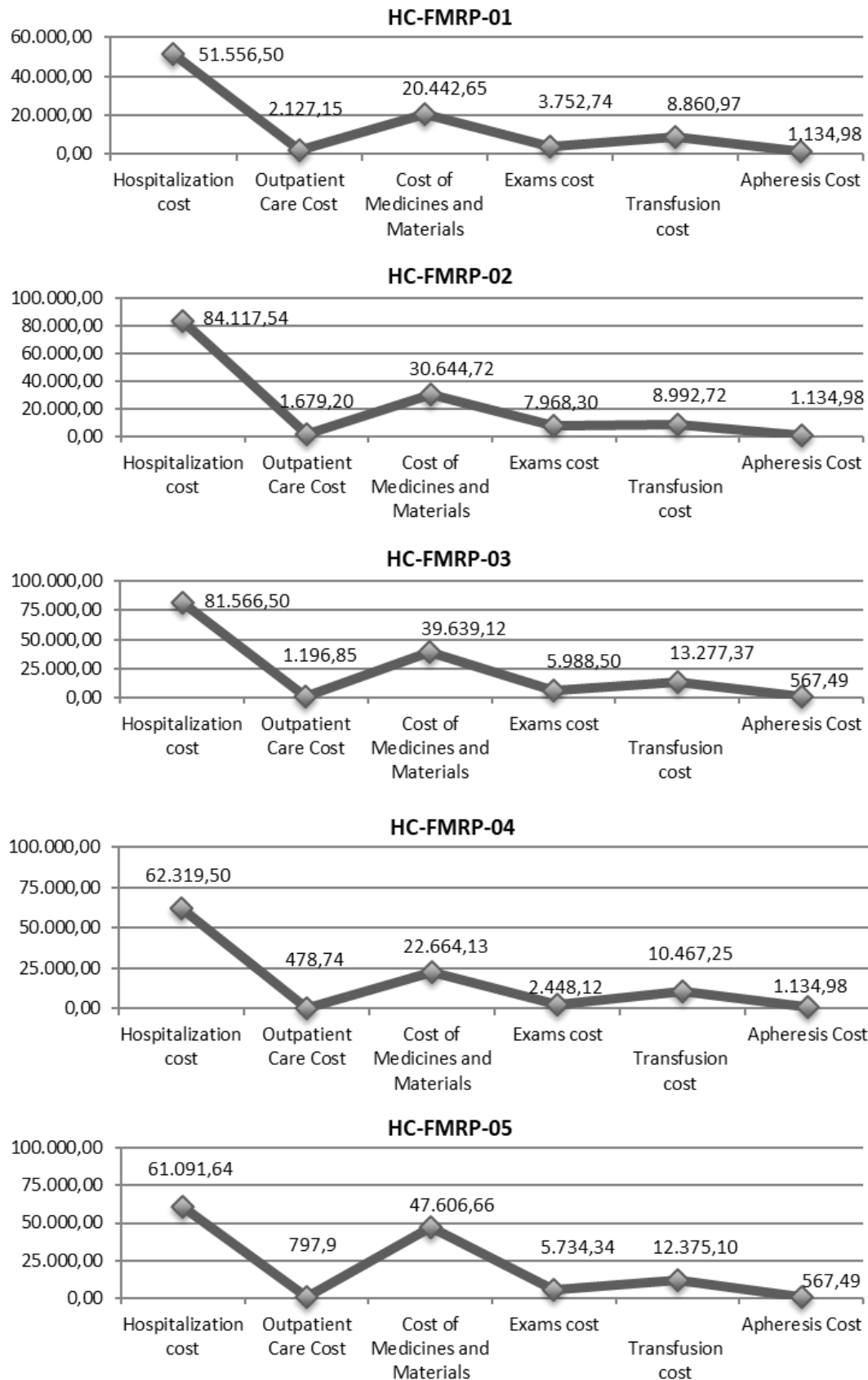


Figura 8 - Grupo B: Citarabina 1g/m2/12/12hs - por ciclo de tratamiento

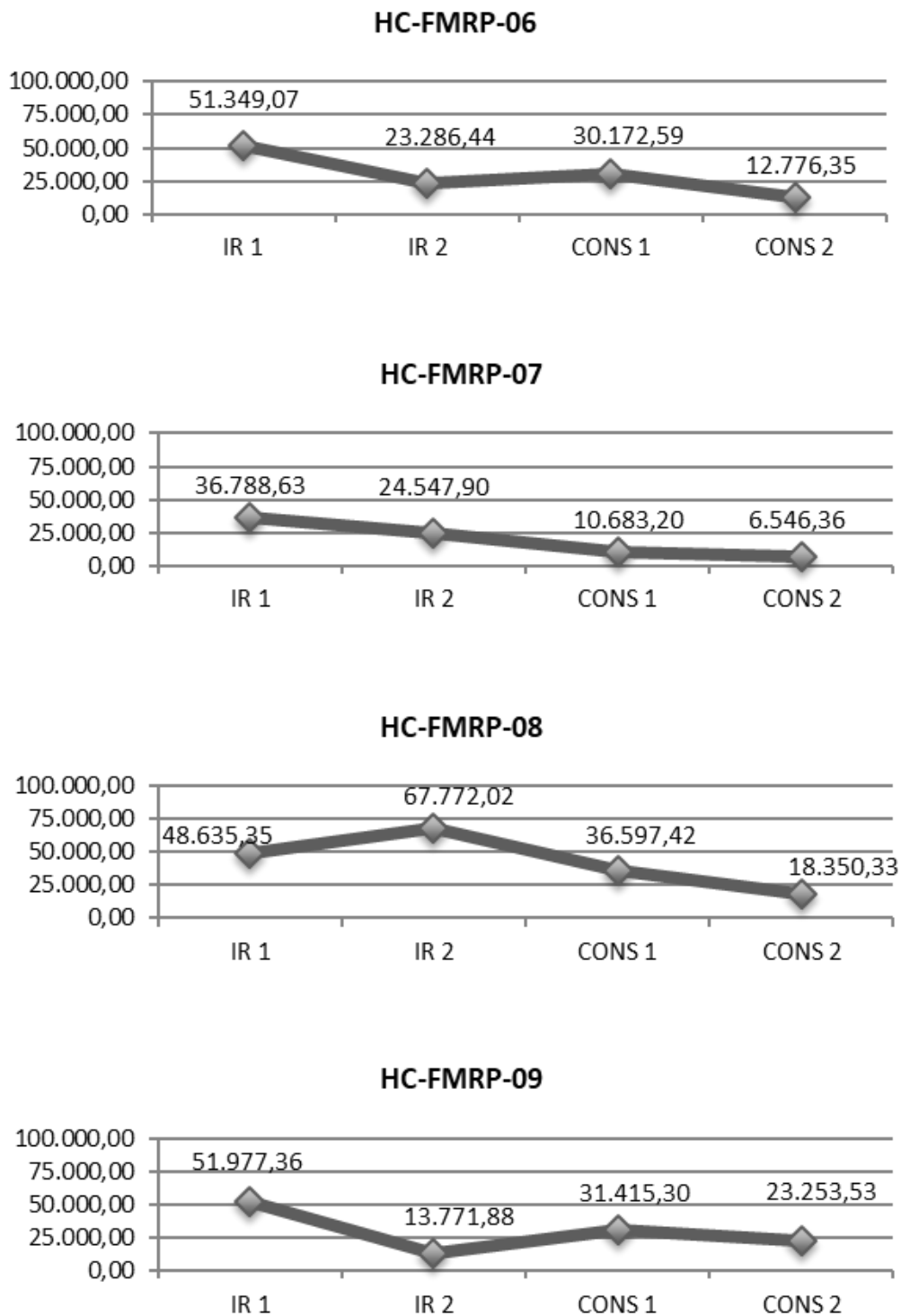
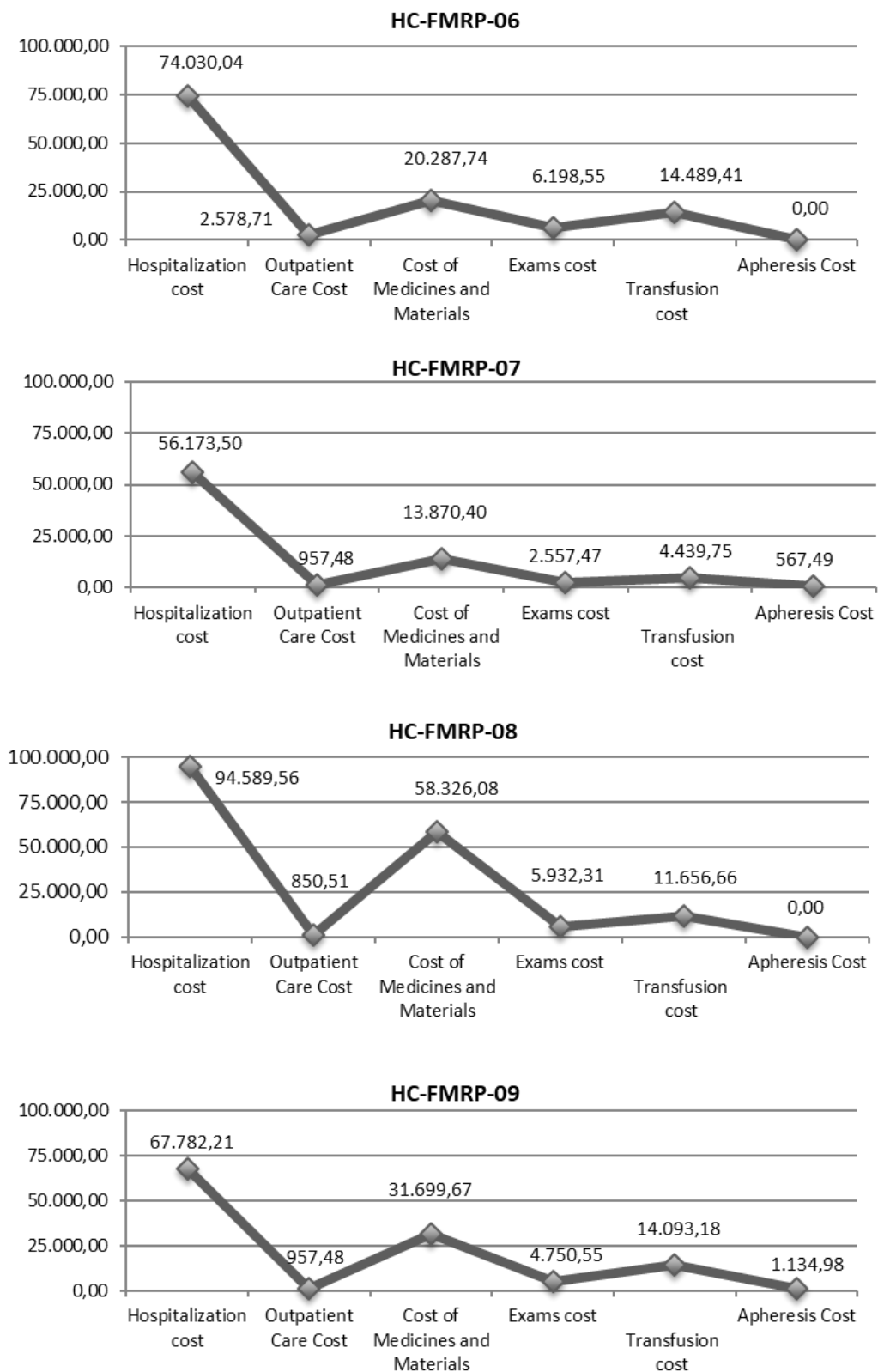


Figura 9 - Grupo B: Citarabina 1g/m2/12/12hs - por bem e serviço consumido



9 ANEXOS

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



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

SERVIÇO DE HEMATOLOGIA

São Paulo, 12 de Novembro de 2020.

À

Comissão Deliberativa em Pesquisa do Hemocentro de Ribeirão Preto.

Título do Estudo: Avaliação farmacoeconômica do transplante de células progenitoras hematopoiéticas autólogas e da quimioterapia convencional na consolidação da leucemia mieloide aguda.

Prezados,

De acordo com o Comitê de ética e Pesquisa do Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto obtivemos a dispensa de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo supramencionado, por se tratar de um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico.

Todos os dados serão conduzidos e analisados de forma anônima, e os resultados decorrentes do estudo não permitirá a identificação individual dos participantes.

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

Atenciosamente.

Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rêgo
Pesquisador Responsável

CENTRO UNIVERSITÁRIO
ESTÁCIO DE RIBEIRÃO PRETO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação farmacoeconômica do transplante de células progenitoras hematopoiéticas autólogas e da quimioterapia convencional na consolidação da leucemia mielóide aguda.

Pesquisador: Eduardo Magalhães Rego

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30695219.0.1001.5581

Instituição Proponente: INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO - ICESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.106.622

Apresentação do Projeto:

A Leucemia Mielóide Aguda é uma doença heterogênea, caracterizada pela expansão de células imaturas na medula óssea, sangue periférico e alguns tecidos. Essas células progenitoras mielóides são incapazes de amadurecer até o estágio de células funcionais completamente diferenciadas sob estímulos fisiológicos, e frequentemente exibem desregulação do ciclo celular e resistência a estímulos pró-apoptóticos. A expansão das células blásticas na medula óssea geralmente resulta em insuficiência hematopoiética, levando a anemia, granulocitopenia e/ou trombocitopenia. A LMA é o tipo mais comum de leucemia aguda em adultos, correspondendo a 90% dos casos. Nos Estados Unidos, há uma incidência anual estimada de 3,5 casos para cada 100.000 habitantes. No Brasil, um estudo realizado no Rio Grande do Sul estimou a ocorrência em 1,11 casos/100.000 habitantes/ano. A indução de remissão é um fator crítico no aumento da sobrevida global em pacientes com LMA, e a decisão fundamental após a indução é qual a melhor estratégia de tratamento pós-remissão. Dependendo da estratificação de risco, o paciente pode receber consolidação com ciclos intermediários de doses de citarabina, TCPH autólogo ou alogênico de acordo com a disponibilidade de cada serviço e de um doador apropriado. O tratamento da LMA é considerado elevado, comparado com outros cânceres. Estudos que abordam custos econômicos da LMA mostraram que os principais fatores de custo parecem ser relacionados à hospitalização, incluindo tratamento com quimioterapia, recidiva da doença e TCPH. No entanto,

Endereço: Avenida Adelmo Perdizza, n: 1231, casa 20 Bairro: Residencial Flórida - Ribeirão Preto/SP

Bairro: Ribeirânia

CEP: 14.096-160

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3523-4171

E-mail: cep.ribeirao@estacio.br

Continuação do Parecer: 4.106.622

os estudos econômicos publicados sobre LMA são relativamente escassos e cobrem apenas fases limitadas de tratamento e tempo, excluindo na maioria das vezes os custos após recidiva e dados de SG. O objetivo deste estudo é determinar o custo do tratamento de consolidação realizado por meio de TCPH autólogo ou por quimioterapia com doses intermediárias de citarabina, em pacientes com Leucemia Mielóide Aguda. Entendemos que a identificação da forma de tratamento com melhor custo-efetividade é uma maneira de determinar a melhor forma de alocação de recursos, e com isso podemos ajudar médicos e gestores de saúde na escolha da terapia de consolidação para LMA. Analisaremos retrospectivamente dados de pacientes diagnosticados com Leucemia Mielóide Aguda de novo - CID 92.0, atendidos no ICESP - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e no HCFMRP USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no período de 01 de setembro de 2015 a 01 de setembro de 2019, com idade entre 18 e 65 anos. O acesso aos dados será feito através do registro hospitalar das duas instituições. Os pacientes serão divididos em dois grupos. Grupo A: os pacientes que foram submetidos ao TCPH e Grupo B: os pacientes que foram submetidos à quimioterapia com citarabina na dose intermediária de 1g/m²/12hs, durante o tratamento de consolidação. Os dados do estudo serão coletados e gerenciados usando a ferramenta eletrônica de captura de dados REDCap. Para o cálculo de custo dos tratamentos usaremos a metodologia de micro-custeio. Na qual, os componentes de custo são definidos no nível mais detalhado, a partir de dados individuais do tratamento do paciente, através da revisão do prontuário.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar o custo do tratamento de consolidação realizado por meio de TCPH autólogo ou por quimioterapia com doses intermediárias de citarabina, em pacientes com Leucemia Mielóide Aguda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O risco potencial desta pesquisa seria a exposição dos dados dos sujeitos. Porém, a confidencialidade dos dados será garantida, uma vez que no banco de dados não constará nome ou iniciais do nome, número do registro hospitalar, cidade de nascimento ou cidade de residência. A identificação no formulário REDCap será feita por números consecutivos.

Benefícios: Os recursos na área de saúde são limitados, portanto, a identificação da forma de tratamento com melhor custo-efetividade é uma maneira de determinar a melhor forma de alocação de recursos. Os dados da literatura indicam que a segurança e a efetividade da terapia de consolidação com citarabina em dose intermediária ou TCPH não diferem entre si. Portanto, a determinação de qual tratamento tem menor custo, poderá ajudar médicos e gestores de saúde na

Endereço: Avenida Adelmano Perdiz, n: 1231, casa 20 Bairro: Residencial Flórida - Ribeirão Preto/SP

Bairro: Ribeirânia

CEP: 14.096-160

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3523-4171

E-mail: cep.ribeirao@estacio.br

Continuação do Parecer: 4.106.622

escolha da terapia de consolidação para LMA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este projeto, serão avaliados retrospectivamente os prontuários dos pacientes diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda, com idade entre 18 a 65 anos, no período de 2016 a 2019, com o objetivo de determinar o custo do tratamento de consolidação realizado por meio de TCPH autólogo ou por quimioterapia com doses intermediárias de citarabina. Os pacientes serão divididos em dois grupos. Grupo A: os pacientes que foram submetidos ao TCPH e Grupo B: os pacientes que foram submetidos à quimioterapia com citarabina na dose intermediária de 1g/m²/12hs, durante o tratamento de consolidação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados para esta análise ética:

PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3996610.pdf

Anexo_6_Carta_de_Aceite_HCFMRP_USP.pdf

Anexo_5_Carta_de_Aceite_ICESP.PDF

Anexo_1_REDCap.pdf

Anexo_3_Projeto_Atualizado.pdf

Anexo_4_Projeto_Antigo_com_Ajustes.pdf

Carta_Resposta_ao_Parecer_Consubstanciado_CEP.PDF

Anexo_7_TCLE_com_os_ajustes.PDF

Anexo_2_Folha_de_Rosto_Atualizada.PDF

Recomendações:

Qualquer dúvida consulte a Resolução 466/12 que seguimos para as análises éticas dos trabalhos endereçados a este CEP.

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa em questão encontra-se APROVADO para ser desenvolvido.

As pendências 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 foram atendidas no dia: 27/05/2020.

Pendência 9: O pesquisador enviou uma carta solicitando a não utilização do TCLE.

Pendência atendida no dia: 27/05/2020.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Projeto de pesquisa encontra-se adequado e aprovado, de acordo com colegiado e com a Resolução 466/12 CNS. Qualquer alteração que venha ocorrer, pedimos a gentileza de informar

Endereço: Avenida Adelmo Perdizza , n: 1231, casa 20 Bairro: Residencial Flórida - Ribeirão Preto/SP

Bairro: Ribeirânia

CEP: 14.096-160

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3523-4171

E-mail: cep.ribeirao@estacio.br

Continuação do Parecer: 4.106.622

este CEP por meio de Emenda e/ou Notificação, junto a Plataforma Brasil e, no decorrer do desenvolvimento da pesquisa solicitamos o encaminhamento do Relatório Parcial, e após a conclusão do mesmo o envio do Relatório Final, procedimentos esses de cunho obrigatório.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1454631.pdf	27/05/2020 10:29:37		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3996610.pdf	27/05/2020 10:28:17	SITANIA CHIESA	Aceito
Outros	Anexo_6_Carta_de_Aceite_HCFMRP_USP.pdf	27/05/2020 10:23:49	SITANIA CHIESA	Aceito
Outros	Anexo_5_Carta_de_Aceite_ICESP.PDF	27/05/2020 10:23:18	SITANIA CHIESA	Aceito
Outros	Anexo_1_REDCap.pdf	27/05/2020 10:15:19	SITANIA CHIESA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Anexo_3_Projeto_Atualizado.pdf	27/05/2020 10:14:04	SITANIA CHIESA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Anexo_4_Projeto_Antigo_com_Ajustes.pdf	27/05/2020 10:12:38	SITANIA CHIESA	Aceito
Outros	Carta_Resposta_ao_Parecer_Consubstanciado_CEP.PDF	27/05/2020 10:06:53	SITANIA CHIESA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo_7_TCLE_com_os_ajustes.PDF	27/05/2020 10:04:22	SITANIA CHIESA	Aceito
Folha de Rosto	Anexo_2_Folha_de_Rosto_Atualizada.PDF	27/05/2020 10:02:00	SITANIA CHIESA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/04/2020 11:40:31	Eduardo Magalhães Rego	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Sitania.pdf	06/12/2019 10:53:56	Eduardo Magalhães Rego	Aceito
Outros	Anexo_2_SITANIA.pdf	06/12/2019 10:36:34	Eduardo Magalhães Rego	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Avenida Adelmano Perdiz, n. 1231, casa 20 Bairro: Residencial Flórida - Ribeirão Preto/SP
Bairro: Ribeirânia **CEP:** 14.096-160
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3523-4171 **E-mail:** cep.ribeirao@estacio.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO
ESTÁCIO DE RIBEIRÃO PRETO



Continuação do Parecer: 4.106.622

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 23 de Junho de 2020

Assinado por:
Mariana Fortunata Donadon
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Adelmo Perdizza , n: 1231, casa 20 Bairro: Residencial Flórida - Ribeirão Preto/SP
Bairro: Ribeirânia **CEP:** 14.096-160
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3523-4171 **E-mail:** cep.ribeirao@estacio.br

*International Consortium on Acute Leukemia
(ICAL)*

ICAML2015: “Feasibility Study of the Use of Intermediate Doses of Cytarabine Associated with Autologous Hematopoietic Stem Cells as Consolidation Treatment of Young Adults with Low- or Intermediate-risk *de Novo* Acute Myeloid Leukemia.”

Index

1. Preface:	3
2. Summary:.....	5
3. Organogram:	7
4. Introduction:	8
5. Objectives:	9
6. Inclusion and exclusion criteria	10
7. Patients registration and data submission:	12
8. Initial evaluation of the patient:	13
9. Diagnosis criteria and Classification of Myeloid Leukemias:.....	15
10. Definition of prognosis and risk stratification groups	17
11. Treatment.....	21
12. Specific recommendations	28
13. Follow-up treatment.....	34
14. Adverse event reporting.....	35
15. Formulation and availability of medications	36
16. Statistical considerations:	38
17. Study Monitoring.....	41
18. Ethics	41
19. Patients Registration	42
20. Storage of samples for study.....	42
21. Appendixes	42
22. References:	49

1. Preface:

In the last thirty years the treatment for acute myeloid leukemia (AML) has been based on the use of chemotherapy with anthracyclines and cytarabine for the induction of remission, followed by a consolidation phase using high doses of cytarabine[1-4]. Unfortunately, the percentage of long-term survivors with this regimen ranges from 20 to 40% [1-6].

The outcome of treatment correlates with patient- and disease-related factors and, based on age, number of leukocytes, cytogenetics and genetic markers it is possible to stratify AML patients in at least three groups with distinct prognosis: good, intermediate and poor [5, 7-10]. Patients classified in the good prognosis group present disease-free survival (DFS) rates around 80%, whereas those in the intermediate and poor prognosis groups have DFS rates of 40-50% and 10-20%, respectively[5, 7-10].

Based on these results, it is the consensus that all AML patients must have bone marrow (BM) samples obtained at diagnosis and analyzed with respect to the presence of cytogenetics and molecular alterations, thus allowing risk evaluation[1, 9]. The treatment strategy should take into account patients' risk group in order to obtain the best risk/benefit ratio for each individual patient. Prospective multi-center studies, systematic reviews and meta-analysis studies demonstrated that patients in the poor and intermediate prognosis group benefit from allogeneic stem cell transplantation (SCT) as consolidation [11, 12].

On the other hand, chemotherapy with intermediate dose cytarabine is as effective as allogeneic SCT in adult patients in the good prognosis group (excluding cases of acute promyelocytic leukemia) and autologous SCT yield similar overall survival, but with significantly less non-relapse mortality[13-15]. In a recent meta-analysis, Wang et al. analyzed 13 studies comparing consolidation therapy with autologous SCT with intensive post-remission chemotherapy for patients with AML who achieved hematological remission after induction (CR1)[16]. Twelve out of these 13 studies were randomized controlled trials. Four studies were in pediatric patients and 9 were in adults. For adults, a significant disease-free survival benefit of autologous SCT was documented, but there was no difference in overall survival when studies were pooled. For pediatric AML in CR1, there were no differences in relapse, transplantation-related mortality, disease-free survival and overall survival[16]. It is important to highlight that different studies reported fewer deaths associated with infectious complications in patients treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation in comparison to those treated with intensive chemotherapy or allogeneic SCT[13, 15, 17-20].

In developing countries, the treatment outcome of patients with AML is still significantly inferior to that reported in Europe and USA [3, 4, 7, 10, 20-29]. Delay in the diagnosis and in risk stratification, insufficient supportive care, higher mortality associated with infectious complications and higher relapse rates contribute to the poor outcome [17, 24, 25, 29].

The present study aims to improve the outcome of adult patients with AML of good or intermediate prognosis through the development of a clinical network that will speed up the diagnosis. We propose to make available the full range of cytogenetic and molecular methods so that the best treatment choice (based on best practice) may be offered to patients soon after diagnosis, develop a method based on flow cytometry to monitor disease response, and promote guidelines for supportive care.

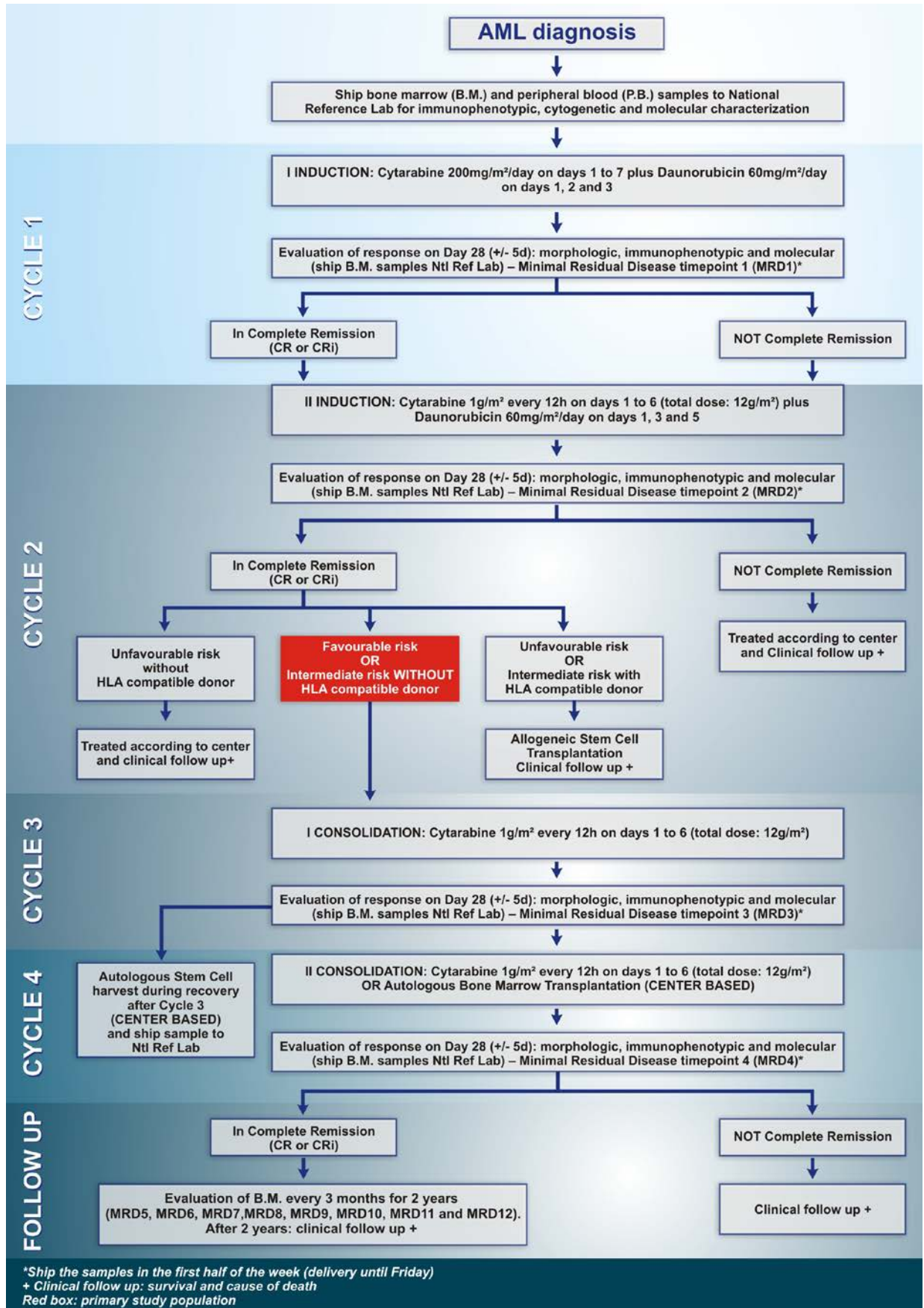
In addition, based on the existing evidence that autologous SCT transplantation presents lower myelotoxicity in comparison with multiple cycles of chemotherapy, and is therefore associated with a lower frequency of infectious complications, a second aim of this study is to test the viability of consolidation treatment using autologous SCT for patients with good (excluding acute promyelocytic leukemia cases) or intermediate (without HLA matched sibling donor) prognosis according to the European LeukemiaNet [9]. The centers will choose between consolidation treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation or cytarabine chemotherapy. The choice is at the discretion of the center based on its routine and available infrastructure. The subsequent analysis will be conducted in a paired way for age, sex, and risk group.

2. Summary:

Study phase	Registry Study
Objectives	<ul style="list-style-type: none"> a) Compare overall survival and disease-free survival of patients with acute myeloid leukemia classified according the European LeukemiaNet [9] treated in participating South American hospitals with the results reported in developed countries. b) Compare overall survival and disease-free survival of patients with AML low or intermediate risk treated with two cycles of cytarabine in intermediate dose versus one cytarabine cycle at the same dose followed by autologous SCT as consolidation. The risk will be established according to the classification of the European LeukemiaNet. c) Create a network of institutions in developing countries that will perform AML diagnosis, risk classification, treatment, supportive care and follow-up evaluation according to a common protocol and will register data using common clinical research forms (CRFs) in a single database and available on the internet d) Using National Reference Laboratories, provide cytogenetic and molecular methods for all institutions participating in the network, thus allowing rapid diagnosis and risk stratification of AML cases according to the European LeukemiaNet structure[9]; e) Develop a method of assessing minimal residual disease based on flow cytometry adapted to local resources and capable of guiding therapeutic decisions; f) Determine the time interval between: a) diagnosis and risk group determination; b) the first cycle of consolidation chemotherapy and autologous hematopoietic stem cells infusion; g) Determine the frequency and etiologic agent of infections associated with treatment, the number and average duration of hospitalization due to episodes of neutropenia; h) Create a bank of samples of bone marrow from AML patients at different times of treatment; i) Determine the disease-free survival and the cumulative incidence rate of relapse and non-relapse mortality and compare them between chemotherapy alone and chemotherapy plus autologous SCT cohorts.

Patients	Patients diagnosed with low or intermediate-risk Acute Myeloid Leukemia (AML) according to the European LeukemiaNet Proposal [9].
Study design	This study will be a registry-type, prospective, multicenter, non-randomized trial.
Treatment phases	Induction therapy will consist of two cycles. Cycle 1 will contain 200 mg/m ² cytarabine on days 1 to 7 and 60 mg/m ² daunorubicin on days 1 to 3. After hematological recovery, independent of the number of blasts in a bone marrow aspirate at day 28 (± 5 days), all patients will undergo induction cycle 2 with cytarabine 1 g/m ² 12/12 hours over 3h on days 1 to 6 and daunorubicin 60 mg/m ² on days 1, 3 and 5. Patients who achieve complete hematologic remission or at least complete remission without recovery of the platelet counts (CRi) after induction cycle 2 will be stratified according to risk in accordance with the proposal of the European LeukemiaNet. High-risk patients and intermediate risk patients with HLA matched sibling donor will not be part of the analysis of the main goals of the study, as they will be referred for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT); analysis of these patients will be limited to follow-up of overall survival and cause of death. The low or intermediate-risk patients without HLA matched sibling donor will undergo consolidation cycle 1 with cytarabine 1 g/m ² 12/12h over 3h on days 1 to 6. Then consolidation cycle 2 may be: (A) cytarabine 1g/ m ² 12/12h over 3 h for 6 days or (B) Autologous SCT, depending on the pre-established center choice. The treatment of high-risk patients without donor for Allogeneic SCT is at the discretion of each center, but the study suggests that the treatment regimen be performed in a manner identical to that for patients at low risk and intermediate risk without donor. Regardless of the choice of treatment patients will be followed for overall survival and cause of death.
Number of Patients	547 patients
Recruitment begin	July, 2015
Recruitment end	January, 2021

3. Organogram:



4. Introduction:

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematopoietic neoplasia characterized by the expansion of blasts from the myeloid lineage in the bone marrow, peripheral blood and/or other tissues[30]. These myeloid progenitor cells are unable to mature to the stage of terminally-differentiated functional cells under physiological stimuli, and often exhibit cell cycle deregulation and resistance to pro-apoptotic stimuli[31-35]. The blast cell expansion in the bone marrow usually results in hematopoietic insufficiency, leading to anemia, granulocytopenia and/or thrombocytopenia[36].

The great majority of AMLs are sporadic and show acquired somatic mutations in hematopoietic stem cells. Clonal chromosomal abnormalities are detected in the bone marrow from 50 to 60% of adults with de novo AML[8, 10, 37]. In 10 to 20% of patients, the abnormal karyotype is complex (more than 3 chromosome abnormalities in the absence of t(8;21), inv(16) or t(16;16) and t(5;17)) and, in 40 to 50%, no alteration is detected through conventional cytogenetic techniques. The clonal characterization of recurrent chromosomal translocations associated with AML has provided a better understanding of the pathogenesis of this disease and has also allowed the classification into distinct prognosis and treatment groups[8-10, 37].

AML is the most common type of acute leukemia in adults, corresponding to 90% of cases[36]. In the United States, there is an estimated annual incidence of 3.5 cases for each 100,000 inhabitants[36, 38]. In Brazil, a study conducted in Rio Grande do Sul estimated the occurrence at 1.11 cases/100,000 inhabitants/year[21].

AMLs are subclassified according to World Health Organization (WHO) with the latest review in 2008, which considers the clinical, morphological, cytochemical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular characteristics of the leukemic cells, as well as the association of the disease with previous chemotherapy treatment or hematopoietic abnormalities[30]. The risk stratification here follows the recommendations of the European LeukemiaNet which consider the cytogenetic and molecular criteria evaluated at diagnosis[9].

Despite the heterogeneity of the disease, in the last 40 years, the therapy chosen for induction of remission in acute myeloid leukemia is still continuous infusion cytarabine combined with anthracycline, achieving response rates around 50 to 75%[4, 28, 36]. Some studies have tried to intensify the cytarabine dose without significant improvement in relation to the overall survival of these patients[3]. In contrast, the intensification of anthracycline dose of 45 mg/m² compared to 90 mg/m² in remission induction regimens showed improvement in

the complete remission rates as well as an increase in the overall survival in young patients[39]. However, a recent meta-analysis reported that both high-dose DNR (90 mg/m² daily x 3 or 50 mg/m² daily x 5) and IDA (12 mg/m² daily x 3) can achieve 5-year survival rates of between 40 and 50 percent in adults with AML[40].

However recent studies comparing the doses of 60 and 90mg/m² x3 in induction of remission regimens showed no differences in complete remission rate and overall survival, but mortality in the first 60 days of treatment was significantly higher in the group treated with 90mg/m² (10% vs 5% (HR 1.98 (1:30 to 3:02) p = 0.001)) [54].

While the induction of remission is a critical factor in increasing of overall survival in AML patients, the fundamental decision after induction is post-remission treatment [3, 6, 28, 41]. Depending on the risk stratification the patient might receive consolidation with intermediate doses cytarabine cycles, autologous or allogeneic SCT according to availability of each service and of an appropriate donor. The treatment chosen in the consolidation of high risk and intermediate risk patients, if there is an available donor, is allogeneic SCT, whereas the consolidation treatment for low risk patients can be performed either with intermediate doses cytarabine or autologous SCT, with similar effectiveness[10-16, 19, 28]. Studies have shown that groups that received autologous SCT rather than high dose chemotherapy had greater disease-free survival, lower relapse risk, lower mortality related to the treatment due to lower toxicity, and reduced time of neutropenia, but had similar overall survival[13, 15, 16, 19, 20]. Thus, the type of treatment chosen will depend on the availability at each treatment center.

5. Objectives:

5.1 Feasibility

5.1.1 Create a network of institutions in developing countries that will perform AML diagnosis, risk classification, treatment, supportive care and follow-up evaluation according to a common protocol and will register data using common clinical research forms (CRFs) in a single database and available on the internet;

5.1.2 Using National Reference Laboratories, provide cytogenetic and molecular methods for all institutions participating in the network, thus allowing rapid diagnosis and risk stratification of AML cases according to the European LeukemiaNet structure[9];

5.1.3 Develop a method of assessing minimal residual disease based on flow cytometry adapted to local resources and capable of guiding therapeutic decisions;

5.1.4 Creating a bank of samples bone marrow of AML patients at different times of treatment.

5.2 Clinical Objectives

5.2.1 Compare overall survival and disease-free survival for patients with low or intermediate risk AML treated with two cycles of cytarabine in intermediate dose versus one cytarabine cycle at the same dose followed by autologous SCT as consolidation. The risk will be established according to the classification of the European LeukemiaNet;

5.2.2. Compare the disease-free survival and overall survival between patients treated with two cycles of cytarabine in intermediate dose versus one cycle of cytarabine at the same dose followed by autologous SCT as consolidation;

5.2.3 Determine the cumulative incidence rate of relapse and non-relapse mortality and compare these endpoints between chemotherapy and autologous SCT cohorts;

5.2.4 Determine the complete remission rate;

5.2.5 Determine the frequency and etiologic agent of infections associated with treatment, the number and average duration of hospitalization due to neutropenia episodes;

5.2.6 Determine the time interval between: a) the diagnosis and the risk group determination; b) the first cycle of consolidation chemotherapy and autologous hematopoietic stem cells infusion;

5.2.7 Compare overall survival and disease-free survival for patients with acute myeloid leukemia classified according the European LeukemiaNet [9] treated in participating South America hospitals with the results reported in developed countries.

6. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion Criteria:

- a) Acute myeloid leukemia (AML) diagnosis according to WHO criteria;
- b) AML not treated previously, including: de novo AML or secondary to myelodysplastic syndromes;
- c) Absence of t(15;17), or PML-RARA rearrangement and its variants (acute promyelocytic leukemia diagnosis);
- d) Age greater than or equal to 18 years old or lower than or equal to 60 years old;
- e) Functional status ECOG (appendix 1) from 0 to 2;

- f) Signed informed consent (appendix 2);
- g) Ability to follow the protocol procedures;
- h) Willingness to use birth control methods during the treatment until its conclusion;
- i) Adequate renal and liver function:
 - Bilirubin $\leq 1.5x$ the upper limit of normality;
 - AST and ALT $\leq 2.5x$ the upper limit of normality;
 - Creatinine ≤ 2.5 mg/dL.
- j) Suitable cardiac function: left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$.

Exclusion criteria:

The patient will be excluded from the protocol, if he/she is included in at least one of the criteria below:

- a) Acute promyelocytic leukemia (APL) diagnosis according to WHO criteria[30];
- b) High risk acute myeloid leukemia (AML) diagnosis according to European LeukemiaNet criteria [9];
- c) Patients who did not achieve complete hematologic remission (CR1) or hematological remission without platelet counts recovery (CRi) after induction cycle 2;
- d) Diagnosis of acute leukemia of ambiguous lineage, biphenotypic acute leukemia or undifferentiated acute leukemia, according to WHO criteria;
- e) AML previously treated, except with hydroxyurea administration for cytoreduction;
- f) Age greater than 60 years old or lower than 18 years old;
- g) Functional status ECOG greater than 2;
- h) Do not sign the informed consent (appendix 2);
- i) Inability to follow the protocol procedures;
- j) Be fertile female who are unwilling to take any birth control method during the treatment;
- k) Hypersensitivity to any drug of the treatment protocol;
- l) Positive serology for HIV;
- m) Altered liver and renal function not related to the primary disease (AML):
 - Bilirubin $> 1.5x$ the upper limit of normality
 - AST and ALT $>$ the 2.5x upper limit of normality
 - Creatinine > 2.5 mg/dL
- n) Altered cardiac function, with LVEF $<50\%$.

Patients who do not meet the criteria above:

The physician must individually evaluate patients who do not meet the inclusion criteria or present one or more exclusion criteria. These patients will be included in the protocol only if the relative risk/benefit is favorable for the patient. In these cases, the informed consent must outline the individual risk of this patient.

7. Patients registration and data submission:

Patients should not initiate the treatment protocol without previous registration. The treatment must be initiated within three days of registration.

7.1 Registration in ICAL

Institutions must register the eligible patients to the study on the ICAML2015 webpage, available 24 hours a day, 7 days a week, by accessing the Program of Patients Register RedCAP (<http://redcap.fmrp.usp.br/>). There is a protected password to use this register.

7.2 National Registration

Registration in Brazil: all samples must be sent, by plane, for the Laboratory of Hematology of Ribeirão Preto at the address below. The patients will be registered online by each of the participant centers in Brazil, under supervision of the National Coordinator.

Address of the National Reference Laboratory: Eduardo Magalhães Rego, Laboratório de Hematologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Bandeirantes 3900, Zip code 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brazil. phone: +55-16-3602-2888.

7.3 Information necessary for registration:

The following information is necessary:

- Protocol number;
- Investigator name:
 - Institution Name;
 - Fax number of the investigator (if possible);
 - Investigator e-mail address;
- Patient identification:
 - Initials and record number;
 - Demographics;
 - Sex;

-Birth date (day/month/year),

-Zip Code;

- Eligibility examination:

Patients must meet the eligibility criteria listed in section 6. A confirmation of the register will be sent to the National Coordinator Center of IC-AML.

- Additional Requirements:

- Patients must have signed and dated informed consent.

Patients must understand the risks and benefits of the treatment.

- Instructions for patients who did not use the protocol treatment:

If a patient who has been included in the study does not receive the treatment as described in this protocol. The reason for not following the treatment protocol must be described in one of the follow-up forms. The date and type of alternative treatment the patient receives must be registered.

7.4 Data submission

The information on evaluation in the evaluation form, which must be sent to the National Cooperate Group is listed as follows:

Patient register form;

Complete data of diagnosis, filled up to one month of registration;

Induction phases data, at the end of this period;

Consolidation phases data, at the end of these periods;

Pre SCT phase data;

Hematopoietic stem cell harvesting data;

Post SCT phase data;

Follow-up data, every 3 months for 2 years and after every 6 months.

8. Initial evaluation of the patient:

Patients suspected of AML need strict evaluation for determination of complete biological characteristics of the disease, as well as the determination of baseline physical condition before the treatment with intensive chemotherapy.

Appropriate biological characterization of leukemia is fundamental in order to estimate the patient's prognosis as well as to perform the risk stratification to define the treatment strategy. This biological characterization is performed using several criteria that require advanced immunophenotyping, molecular biology and cytogenetic techniques.

The clinical evaluation criteria of the patient as well as the biological characteristics of the disease are described as follows and may be expanded according to the technical capability of each center and patient characteristics at the discretion of the physician responsible for the patient.

8.1 Clinical evaluation

- The informed consent which explains the study and treatment of AML must be signed;
- Complete physical examination;
- Weight, height and body surface area;
- Complete clinical history, with previous neoplasias or hematologic diseases, possible treatments conducted that might be related with the risk of progression for AML;
- Determination of ECOG performance status;
- ECG;
- Hematology: complete blood count and hemostasis evaluation;
- Measurement of electrolytes, creatinine clearance, urea, creatinine, glucose, AST, ALT, alkaline phosphatase, gamma GT, bilirubin, LDH, uric acid, albumin, total proteins;
- Routine urinalysis;
- Evaluation of cardiac function by echo-Doppler-cardiogram or radionuclide ventriculography;
- Chest X-ray;
- Imaging studies when indicated, depending on the characteristics, symptoms and history of each patient for extramedullary disease evaluation;
- Bone marrow aspirate and biopsy if possible, for morphological analysis and samples for cytogenetic, molecular and immunophenotyping study;
- Lumbar puncture, if the patient presents neurological symptoms suggestive of CNS infiltration or leukemia with monocytic component. At the time of lumbar puncture, intrathecal , prophylaxis with cytarabine, methotrexate and steroids (MADIT) may be administered according to the protocol for each center;
- Pregnancy test in women of childbearing age;
- HLA typing of patient and siblings from the same parents.

8.2 Cytogenetic and molecular analysis

All enrolled patients should have 3 samples of bone marrow aspirate collected at diagnosis, two of which should be preserved in heparin and one in EDTA.

1. Cytogenetics study of leukemic cells, preferably from bone marrow. If the material is scarce and difficult to aspirate, peripheral blood cells can be considered taking into account the presence of blasts. The cytogenetic study must include the karyotype and, in the cases in which this is not informative, sample should be evaluated by FISH for t(8; 21), inv(16), t(15,17), alterations in the chromosomes 5 and 7 and 11q23 abnormalities.
2. Molecular studies for detection of:
 - Specific rearrangements: RUNX1/RUNX1T1, CBF β /MYH11 and PML/RAR α ;
 - Mutations of the FLT3, NPM1, CEBP α ;
3. Immunophenotyping contributes to the diagnosis and AML classification, as well as identifying aberrant phenotypes for monitoring of minimal residual disease. The protocol for immunophenotyping and minimal residual disease (MRD) detection by flow cytometry will be developed according the directions of Dr Dario Campana and adapted to local resources.

9. Diagnostic criteria and Classification of Myeloid Leukemias:

The bone marrow aspirate is, in general, sufficient to establish the diagnosis of AML, so bone marrow biopsy is optional in the majority of the cases; however, it is mandatory in cases in which the aspirate yields a dry tap or the aspirate smear shows evident hypocellularity. For diagnosis, the myeloblasts and/or monoblasts/promonocytes and/or megakaryoblasts count must be higher than 20%, with 200 or 500 cells counted in the peripheral blood or bone marrow, respectively. Other conditions may confirm a diagnosis of AML independent of the blast percentage in the peripheral blood or bone marrow, such as the presence of *de novo* myeloid sarcoma or chromosomal translocations t(8;21)(q22;q22), inv (16)(p13.1q22), t(16;16) (p13.1;q22) or t(15;17) (q22;q12). Erythroblasts shall not be counted as blasts except in the rare situation of pure erythroid leukemia.

The confirmation of myeloid lineage involvement is performed through cytochemical stain or flow cytometry for myeloperoxidase. Cytochemical staining for MPO, Sudan Black and non-specific esterase may be performed at the discretion of the institution; however, flow cytometric determination of MPO is adequate for confirming myeloid lineage. Immunophenotyping through flow cytometry, besides defining the acute leukemia lineage, is

essential to diagnose undifferentiated and biphenotypic leukemias as well as to detect aberrant phenotypes which allow the minimal residual disease evaluation.

Conventional cytogenetics analysis is mandatory in the diagnostic evaluation of all patients in whom acute leukemia is suspected, in which at least 20 metaphases must be evaluated to determine whether the karyotype is normal or abnormal. Chromosomal alterations are detected in about 55% of cases of adult AML, allow categorization of the AML subtype according to the World Health Organization (WHO) classification and, mainly, to define the prognosis and treatment of patients[9, 30]. Bone marrow samples and/or peripheral blood must be obtained for DNA and RNA extraction and for molecular biology tests able to identify fusion genes and/or mutations associated to leukemia. The analysis of NPM1, CEBPA and FLT3 mutations is mandatory in cases with normal karyotype.

The classification of myeloid neoplasias by WHO, first published in 2001, considers clinical, morphologic, cytochemical, immunophenotypic, cytogenetic and molecular characteristics of the leukemic cells, as well as the association of the disease with chemotherapy treatment or previous hematopoietic abnormalities.

The AML sub-group with related myelodysplastic alterations includes cases with 1) previous history of myelodysplasia, 2) cytogenetic abnormalities related to myelodysplasia or 3) presence of more than 50% of dysplastic cells in two or more myeloid lineages.

Table I. Classification of Acute Myeloid Leukemia (AML) and related neoplasias.

Category	Frequency ¹
AML with recurrent cytogenetics abnormalities:	
AML with t(8:21)(q22;q22): RUNX1-RUNX1T1	5%
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16) (p13.1;q22); CBFβ-MYH11	5-8%
APL with t(15:17)(q22;q12): PML-RARA	5-8% ²
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	9-12% children 2% adults
AML with t(6:9)(p23;q34); DEK-NUP214	0.7-1.8%
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	1-2%
Megakaryoblastic AML with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	<1%
AML with NPM1 mutation	2-8% crianças 27-35% adultos
AML with CEBPA mutation	6-15%
AML with alterations related with myelodysplasia	24-35%
Myeloid neoplasm associated to treatment	10-20% ³
AML not categorized in the previous items:	
AML with minimal differentiation	< 5%
AML without maturation	5 - 10%
AML with maturation	10%
Acute myelomonocytic leukemia	5 - 10%
Acute monoblastic and monocytic leukemia	< 5%
Acute erythroid leukemia	< 5%
Acute megakaryoblastic leukemia	< 5%
Acute basophilic leukemia	< 1%
Panmyelosis with acute myelofibrosis	Muito rara
Myeloid Sarcoma	Raro
Myeloid neoplasms related to Down syndrome:	
Transient abnormal myelopoiesis	10% ⁴
Acute myeloid leukemia associated to Down syndrome	1-2% ⁴
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	Muito rara

1. Estimated frequency in relation to all AML cases. 2. In Latin-American countries, APL corresponds to 20-25% of AML cases[42, 43].3. Estimated frequency in relation to all AML cases, myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative syndromes. 4. Estimated frequency in relation to children with Down syndrome.

10. Definition of prognosis and risk stratification groups

The criteria for definition of prognosis and risk stratification groups will be defined according to European LeukemiaNet recommendations[9].

10.1 Variants employed in the prognostic stratification:

10.1.1 *Karyotype:*

The cytogenetic study and alterations detected by FISH are fundamental for prognostic stratification. The cytogenetic alterations are classified in 3 distinct groups defined as: favorable risk, intermediate risk and high risk. Table II relates the alterations and the corresponding risk group.

Table II. Cytogenetic findings in AML and their association with prognosis

Prognosis	Cytogenetics
Favorable	t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16,16)(p13.1;q22)
Intermediate	t(9;11)(p22;q23) Cytogenetic alterations not classified as favorable or high risk
High	inv(3)(q21q26.2) t(3;3)(q21;q26.2) t(6;9)(p23;q34) t(v;11)(v;q23) -5 or del(5q) -7 abnl(17p) complex karyotypes with >3 abnormalities Monosomal karyotype

10.1.2 *Study of the FLT3 mutations:*

A positive result for FLT3-ITD will be considered as a factor of poor prognosis, except in the presence of NPM1 mutation when it will be classified as intermediate risk.

10.1.3 *Study of the NPM1 mutations:*

Patients who present with NPM1 mutations in the absence of FLT3-ITD mutation will be considered as favorable prognosis, independent of CEBP α mutations, provided they do not have any other marker of poor prognosis.

10.1.4 *Study of the CEBPA mutations:*

Patients that present with biallelic mutations of CEBP α will be considered as favorable prognosis.

10.1.5 *Number of leukocytes at diagnosis:*

Patients with more than 100,000 leukocytes/mm³ will be considered as high risk.

Patients with *Core-Binding Factor Leukemia* (t(8; 21), t(16;16) or inv(16)) and with NPM1 mutation or CEBPA biallelic mutations will be considered low-risk regardless of leukocyte number.

10.2 Definition of prognostic groups:

Patients will be classified into 3 prognostic groups according to the variants previously described (table III).

10.2.1 *Low-risk group:*

- AML with inv(16) or t(16;16) or rearrangement correspondent (CBFβ/MYH11);
- AML with t(8;21) or correspondent molecular rearrangement (RUNX1/RUNX1T1);
- NPM1 mutations in the absence of FLT3-ITD mutations;
- Biallelic mutations of CEBPα .

10.2.2 *Intermediate-risk group:*

- Mutation NPM1 and FLT3-ITD;
- Wild-NPM1 and FLT3-ITD negative;
- t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL;
- Cytogenetic alterations not classified with favorable or high risk.

10.2.3 *High-risk group:*

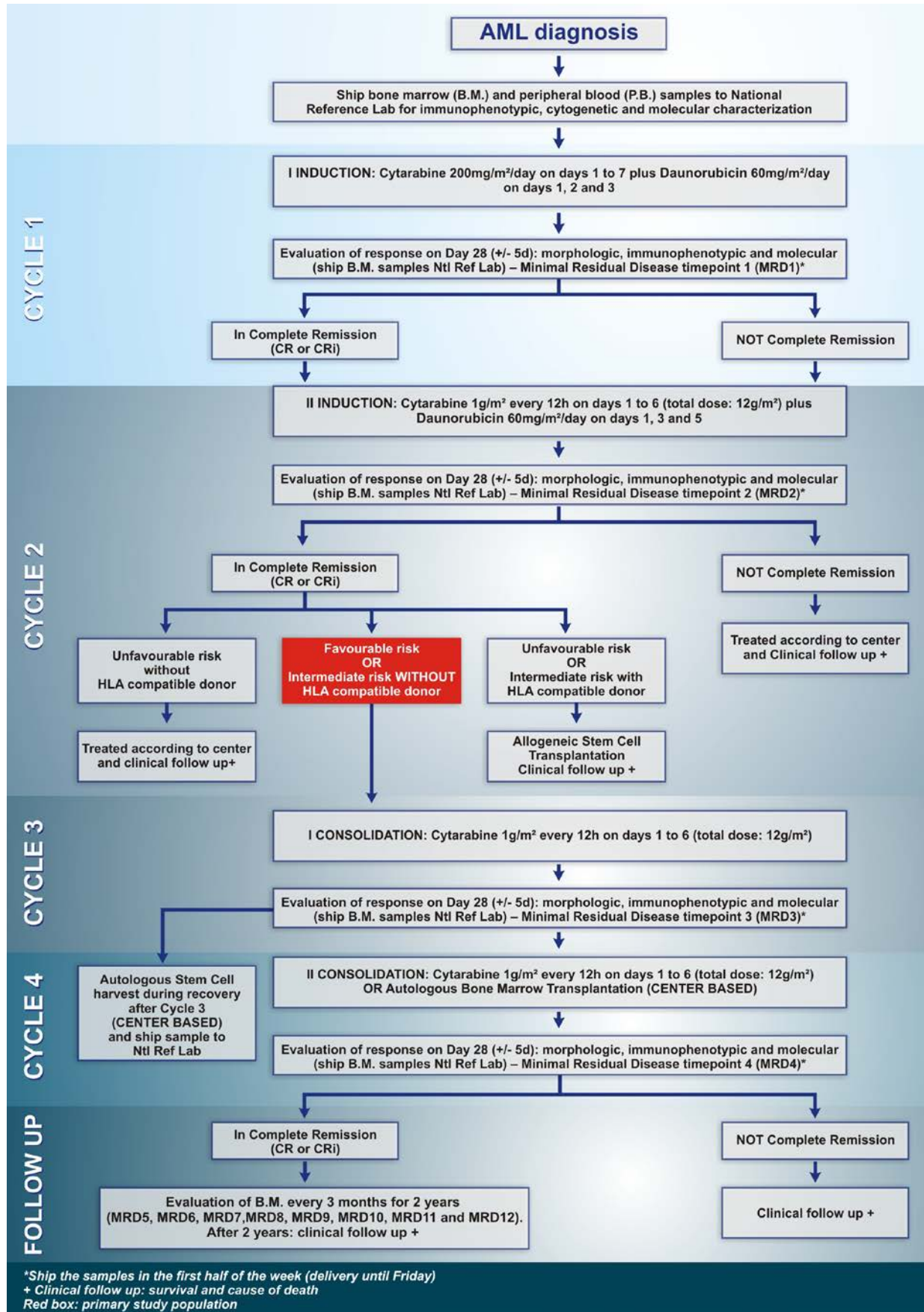
Patients considered as high risk are those that do not present inv(16), t(16;16), t(8;21) nor CBFβ/MYH11 or RUNX1/RUNX1T1 rearrangements and present at least one of the following criteria:

- High risk genetic alterations (inv(3)(q21q26.2); t(3;3)(q21;q26.2); t(6;9)(p23;q34); t(v;11)(v;q23); -5 or del(5q); -7; abnl(17p); complex karyotypes with >3 abnormalities; monosomal karyotype);
- FLT3-ITD in the absence of NPM1 mutation;
- More than 100,000 leukocytes/mm³ at diagnosis.

Table III. Risk Stratification Groups

Risk Group	Subsets
Low risk	<p><i>t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</i></p> <p><i>inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11</i></p> <p><i>Mutated NPM1 without FLT3-ITD</i></p> <p><i>Biallelic CEBPα mutation</i></p>
Intermediate risk	<p><i>Mutated NPM1 and FLT3-ITD</i></p> <p><i>Wild-NPM1/FLT3-ITD negative</i></p> <p><i>t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL</i></p> <p><i>Cytogenetic alterations not classified as favorable or high risk</i></p>
High risk	<p><i>inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVII</i></p> <p><i>t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214</i></p> <p><i>t(v;11)(v;q23); MLL rearranged</i></p> <p><i>-5 or del(5q);</i></p> <p><i>-7</i></p> <p><i>abnl(17p)</i></p> <p><i>Complex karyotypes with > 3 abnormalities</i></p> <p><i>Monosomal karyotype</i></p> <p><i>FLT3-ITD (in the absence of NPM1 mutation)</i></p> <p><i>More than 100,000 leukocytes/mm³ at diagnosis (in the absence of t(8;21), t(16;16), inv(16), mutated NPM1 without FLT3-ITD or biallelic CEBPα mutation)</i></p>

11. Treatment



11.2 Initial Supportive Care:

Although the treatment must be initiated as soon as possible, it is fundamental that the patient receive hydration through suitable venous access (preferably by central venous access) and oral allopurinol (300mg/day) to prevent tumor lysis syndrome.

Initiate empirical antiparasitic treatment as appropriate: 100 mg Mebendazole every 12 hours, 1g Tiabendazole every 12 h for 3 days (or 400 mg Albendazole for 3 days in replacement for the first ones) and 400 mg Metronidazole every 8 hours for 5 days.

Initiate antibiotic prophylaxis as appropriate: Bactrim 1 tablet every 12 hours 3 times/week (pneumocystis prophylaxis) and 5-10 ml Nystatin to rinse the mouth and swallow 3 to 4 times a day.

Initiate gastric protection as appropriate: 20 mg/day Omeprazole or 150 mg Ranitidine every 12 hours. Reevaluate the use, if the patient is taking antifungal medication due to possible drug interactions.

If the patient presents fever (38° C for 1 hour or 38.3° C), collect blood cultures and initiate broad-spectrum antibiotics (febrile neutropenia).

In patients with symptoms suggestive of CNS infiltration and in cases of acute monocytic or myelomonocytic leukemia, a search for CNS infiltration with CSF collection for cytological analysis and prophylactic administration of intrathecal chemotherapy with *15 mg Methotrexate, 40 mg Cytarabine, 4 mg Dexamethasone (MADIT)* must be performed in all cases. If infiltration is not detected, the MADIT cycles do not need to be continued. If CSF involvement is detected, MADIT must be administered three times a week until no further blasts are detected and then performed two more times. In leukemia with monocytic component, the CSF puncture should not be performed while there are circulating blasts in peripheral blood, and in these cases MADIT is mandatory until bone marrow recovery after the first cycle of chemotherapy.

In cases with hyperleukocytosis at diagnosis (> 50,000/ μ L), it is recommended to give hydroxyurea in the dose up to 50-60 mg/kg/day until the WBC count is lower than 10-20,000/ μ L, avoiding excessive RBC transfusions and adopting more strict measures for tumor lysis syndrome prevention. Leukocytapheresis is an option, but there is no proven benefit in the long-term evolution in the absence of signs or symptoms of leukostasis.

For female patients of childbearing age, initiate 3.75 mg IM Lupron Depot (LH-RH analogue) in order to inhibit the ovulatory/menstrual cycles and repeat monthly. Evaluate the

possibility of intramuscular injection depending on the patient's platelet count. Use oral contraceptives based on estrogen only if necessary or if the first alternative is unavailable.

Transfuse if necessary, red blood cell concentrates and/or platelets irradiated and filtered, trying to keep Hb around 7-10 g/dL (consider age, comorbidities and hemodynamic stability) and platelets higher than 10,000/ μ L in the absence of infection or bleeding.

Although G-CSF use after the conclusion of chemotherapy may accelerate neutrophil recovery by 2 to 5 days and reduce the use of antibiotics and hospitalizations, it is not recommended to use these drugs routinely in chemotherapy for AML, except in specific chemotherapy regimens (e.g., intermediate or high-dose cytarabine) or in individual cases (e.g. severe infections associated with previous neutropenia).

All the patients must sign the Free and Informed Consent Form before initiating chemotherapy.

11.3 Induction of remission:

11.3.1 *Induction chemotherapy cycle 1:*

For acute myeloid leukemia confirmed patients, the following first cycle of induction treatment will be performed:

- Daunorubicin 60mg/m²/day IV, diluted in 100 mL of 0,9% saline solution or 5% glucose solution in 1 hour, on days 1, 2 and 3.
- Cytarabine 200 mg/m²/day. Dilute 100 mg/m² in 500 mL of saline solution or 5% glucose solution in continuous infusion from 12 to 12 hours on days 1 to 7.

11.3.2 *Induction chemotherapy cycle 2:*

All patients, regardless of the response obtained after induction cycle 1 should undergo induction cycle 2 in the scheme below:

- Daunorubicin 60mg/m²/day IV, diluted in 100 mL of 0,9% saline solution or 5% glucose solution in 1 hour, on days 1, 3 and 5.
- Cytarabine 1g/m²/dose every 12 hours on days 1 to 6. Each dose must be diluted in 250 ml of 0.9% saline solution or 5% glucose solution and infused over 3 h.
- GCSF 5 mcg/Kg/day from the D7 until hematological recovery.
- Use conjunctivitis prophylaxis for cytarabine.

Induction cycle 2 should be started from the 28th and at the latest by the day 90, depending on the patient's condition and recovery of remission induction toxicity. Before the start of any additional cycle, chemotherapy should be evaluated for full toxicity to the patient and the chemotherapy dosage adjustments should be performed when necessary.

11.3.3 *Evaluation of response to cycle 1 and 2:*

The evaluation of response to chemotherapy must be performed with a repeat bone marrow aspirate. It should be obtained on day 28 (\pm 5 days) of chemotherapy and/or when the neutrophil number in peripheral blood is equal or greater than 1000/ μ L. In this period the material for Wright-Giemsa smear, molecular biology and immunophenotyping must be collected.

Patients who are persistently pancytopenic through day 33 of induction cycle 1 without signs of recovery of peripheral blood counts should also undergo bone marrow examination. After the aspirate procedure, the following guidelines will be followed: if the bone marrow is hypocellular, observe for recovery of peripheral blood counts and sample the bone marrow again after 7 to 10 days not exceeding 90 days from the first induction. If it is not possible to establish the presence or absence of remission within 90 days of induction, the patient will be followed-up according to the criteria of each center and should be followed for overall survival and cause of death.

After the cycle 1 and cycle 2 bone marrow aspirate, the patient will be considered in complete remission (<5% blasts), partial (reduction greater than 50% of the blasts number at diagnosis) or refractory (>50% blasts).

At this time, patients who obtain RCi RC and should be stratified by risk according to the classification of the European LeukemiaNet and based on surveys collected at diagnosis. Patients who are refractory or have partial response will be treated as defined by each center and must be followed for overall survival and cause of death.

11.4 Criteria for response evaluation:

Definitions of complete remission (CR), complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi), partial remission (PR), refractoriness or disease relapse are described as follows:

11.4.1 *Complete remission*

Morphological criteria on bone marrow examination include all of the following:

- Biopsy or bone marrow aspirate with less than 5% of blasts and evidence of normal hematopoiesis;

- Absence of Auer rods;

- Absence of extramedullary infiltration (imaging exams should be performed only if extramedullary disease was demonstrated before initiation of treatment and may be restricted to previously known sites of disease);

- Absence of circulating blasts. If there are “recovering” blasts in the peripheral blood, it is necessary to have evidence of bone marrow in recovery, if possible with immunophenotyping;

- Recovery of the peripheral blood (neutrophil equal or greater than 1000/ μ L and platelets greater than 100,000/ μ L) without need for transfusion.

11.4.2 *Complete remission with incomplete hematologic recovery:*

By definition, all the complete remission criteria must be met, except for residual thrombocytopenia (platelets lower than 100,000/ μ L).

11.4.3 *Partial remission*

Definition based on morphological criteria in a single evaluation including the following criteria:

- Peripheral blood recovery (neutrophil equal or greater than 1000/ μ L and platelets greater than 100,000/ μ L);

- Decrease of at least 50% of leukemic blasts, 5-25% of blasts or less than 5% of blasts with Auer rods.

11.4.4 *Refractory disease:*

Patients who get no response (including only patients who survived more than 7 days after completion of remission induction therapy) with evidence for persistence of leukemia in the peripheral blood and/or bone marrow.

11.4.5 *Disease Relapse:*

Disease relapse after complete remission or incomplete hematologic recovery is defined as the first episode with at least one of the following criteria:

- Leukemic blasts in the peripheral blood, confirmed with more than 5% of blasts in the bone marrow not attributed to any other cause, such as bone marrow recovery in consolidation treatment. If the treatment is recent and the bone marrow presents 5 to 20% of blasts, the aspirate must be repeated in one week to distinguish between relapse or bone marrow recovery. Relapse is dated from the first bone marrow sample with more than 5% of blasts, excluding bone marrow recovery.

- Resurgence of extramedullary lesions proven cytologically.

11.5 Post-remission therapy:

Patients who achieve complete hematologic remission or at least complete remission without recovery of the platelet counts (CRi) after cycle 2 will be stratified according to risk in accordance with the proposal of the European LeukemiaNet:

- Low risk and intermediate risk without HLA matched sibling donor;
- High risk without HLA matched sibling donor;
- Intermediate risk and high risk HLA-matched donor.

Each group will follow a specific therapeutic strategy as described below.

11.5.1 *Low and intermediate risk patients without HLA matched sibling donor:*

Treatment of patients at low risk and intermediate risk without HLA compatible donor consist of two consolidation cycles:

Consolidation I:

- Cytarabine 1g/m²/dose every 12 hours on days 1 to 6. Each dose must be diluted in 250 ml of 0.9% saline solution or 5% glucose solution and infused over 3 h.

- Use conjunctivitis prophylaxis for cytarabine.
- GCSF 5 mcg/Kg/day from the D7 until hematological recovery or autologous stem cell harvest (section 12.2).

Consolidation II: Cytarabine at intermediate doses or autologous SCT with Bucy conditioning.

Cytarabine at intermediate doses:

- Cytarabine 1g/m²/dose every 12 hours on days 1 to 6. Each dose must be diluted in 250 ml of 0.9% saline solution or 5% glucose solution and infused over 3 h.
- Use conjunctivitis prophylaxis for cytarabine.
- GCSF 5 mcg/Kg/day from the D7 until hematological recovery

Autologous SCT conditioning – BuCy

D -9: Deep venous access implant. Loading with phenytoin for prophylaxis of seizures and busulfan use. Loading dose of phenytoin: 15mg/kg divided into 4 doses administered every 2 hours. Maintenance dose of phenytoin: 200 mg every 12 hours, initiating 12 hours after the loading dose and maintained until 12 hours from the conclusion of busulfan doses.

D -8 to D -5: Busulfan 0.8 mg/kg IV every 6 hours or Busulfan 1mg/kg PO every 6 hours

D -4 Pause

D -3 and D -2: Cyclophosphamide 60 mg/kg IV in 1h and Mesna 200% of the Cyclophosphamide dose in 24h

D -1: Pause

D 0: Stem cell infusion

D +5: Initiate GCSF 300mcg/day

11.5.2 *High risk patients without HLA matched sibling donor:*

The treatment of high-risk patients without donor for allogeneic SCT is at the discretion of each center, but the study suggests that the treatment regimen is performed identical to patients at low risk and intermediate risk without donor. Regardless of the choice of treatment patients should be followed for overall survival and cause of death.

11.5.3 *Intermediate and high risk patients with HLA-matched donor:*

High-risk patients and intermediate risk with HLA matched sibling donor will not be part of the analysis of the main goals of the study, as they will be referred to allogeneic SCT; analysis of these patients will be limited to follow-up of overall survival and cause of death.

12. Specific recommendations

12.1 Modification in the cytarabine dose:

Dose alterations may be required in the event of treatment-related toxicity. The criteria for the reduction of cytarabine doses are:

- Antecedent history of allergic reactions to previous cytarabine cycles, confluent maculopapular rash and peeling induced by drug;
- Photophobia or conjunctivitis attributable to cytarabine that is not controlled within 24 hours with corticosteroid administration;
- 4-fold increase over previous normal value for aminotransferase or alkaline phosphatase in previous chemotherapy cycles;
- Bilirubin greater than 3x the upper limit of normality in some of the cycles.

Cytarabine must be eliminated from further chemotherapy cycles, if the patient develops severe cerebellar ataxia, confusion or any other central nervous symptomatology that does not have another defined cause.

12.2 Mobilization and autologous hematopoietic stem cell collection:

The mobilization of autologous hematopoietic stem cells will be performed after a chemotherapy cycle with high dose G-CSF.

Collection will be performed after the first consolidation. If a suitable collection is not achieved on this attempt, a second course with high dose G-CSF must be performed.

12.2.1 *Mobilization of autologous hematopoietic stem cells with chemotherapy and G-CSF*

Autologous stem cells will be collected during recovery from chemotherapy after the first consolidation. GCSF 5mcg/kg/dose every 12h will be administered beginning on day 1 post chemotherapy.

After the leukocyte nadir, when the absolute neutrophil count in the peripheral blood reaches $1 \times 10^9/l$, daily peripheral blood CD34 cell counts will be obtained. Stem cell collection will begin when the CD34 count is greater than or equal to $10/mm^3$, or as per the protocol of the apheresis service at the center.

12.2.2 *Autologous hematopoietic stem cell mobilization with high doses G-CSF:*

In patients in whom hematopoietic stem cell collection is unsuccessful following chemotherapy and standard doses of G-CSF, an attempt will be made to collect stem cells using high dose G-CSF alone. In these cases G-CSF will be administered at 20mcg/kg/day in divided doses every 12 hours for 4 days. CD34 cell number will be quantified daily after the completion of 4 days of G-CSF. When the CD34 count reaches the minimum number established by each apheresis services, daily apheresis sessions will be initiated. If the collection is not possible on day 5 of mobilization, GCSF will be continued until the total collection of CD 34 cells is completed, or until apheresis service deems the mobilization a failure.

The minimum number of CD34+ cells to be collected to perform autologous SCT is $2 \times 10^6/kg$.

If the collection is not successful, it will be at the discretion of each center whether to consider a new attempt to collect or to proceed with the second consolidation with cytarabine in intermediate doses. The time to start the second cycle of consolidation should not exceed 90 days.

12.3 Pre SCT evaluation:

All patients must be evaluated before autologous SCT, following the criteria for the procedure:

Cardiac function with LVEF \geq 50%;

Liver function with total bilirubin $<$ 2 mg/dL, TGO and TGP $<$ twice the normal values;

Pulmonary function with diffusion capacity of CO₂ $>$ 60%;

Creatinine clearance $>$ 60 ml/min;

ECOG $<$ 2

Negative serology (HIV, Hepatitis B and C, HTLV I and II)

Minimum of HPC (hematopoietic precursor cells CD34+) collected (2×10^6 /Kg).

Consider ideal weight for the patient, calculated by the following formula:

* Ideal weight:

$50 + [2,3 \times (\text{height in inches} - 60)]$ for men;

$45,5 + [2,3 \times (\text{height in inches} - 60)]$ for women.

One inch: 2,54 cm.

Note: For calculating chemotherapy doses, use the adjusted ideal weight for patients who have current weight (CW) $>$ ideal weight (IW).

Adjusted ideal weight = ideal weight + 40% (CW – IW)

In addition to these tests, all autologous SCT candidates must be evaluated by the multidisciplinary team of each service, including dentistry, psychology and social worker. Each service will evaluate the needs of the patients and evaluate the safety of the procedure.

12.4 Specific care:

12.4.1 *Supportive care during conditioning:*

Supportive care during conditioning for autologous transplantation includes:

-Anticonvulsant use as described above while the patient is taking busulfan. This practice prevents possible seizures secondary to busulfan use.

- Initiate GCSF 5 mcg/Kg/day SC on day + 5 of SCT and maintain this dose daily until granulocytes reach >3000. Bone pain is a frequent adverse effect of growth factor administration.

12.4.2 *Guidance for infusion of autologous hematopoietic stem cells:*

Stem cell infusion: The presence of DMSO (cryoprotective agent) in HPC bags may induce toxic effects when parentally administered. These adverse effects are proportional to the infused volume, and include:

- Frequent: hemoglobinuria secondary to the lysis of red blood cells, nausea and vomiting, facial flushing, and "sulphurous" breath and odor from the breath secondary to pulmonary metabolism of DMSO.
- Less frequent: hypotension, bradycardia, diarrhea and abdominal cramps, dyspnea.
- Sporadic: anaphylaxis, block of cardiac electrical conduction.

12.4.3 *Definition of engraftment:*

Engraftment is defined by achievement of an absolute neutrophil count greater than 500/ μ L for 3 consecutive days and is dated from the first day of this sequence.

At the onset of bone marrow recovery, the patient might present transient pulmonary infiltrates, fever, skin rash or increase of capillary permeability, known as engraftment syndrome.

12.4.4 *Prevention, monitoring and management of infection*

a) Initial evaluation

Check for a history of previous infections that may recur during periods of immunosuppression, including tuberculosis, infection due to cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV), Varicella-zoster virus (VZV) and sinusitis. In addition check prior vaccination status and evaluate potential co-morbidities that may increase the risk of infection, including smoking and chronic lung disease. Tests recommended before induction include HIV, hepatitis B and C virus and HTLV 1 and 2.

b) Environment

Patients with AML receiving induction chemotherapy are at high risk of development of invasive fungal diseases (IFD), especially aspergillosis and fusariosis [17]. The risk is higher than that of autologous hematopoietic cell transplant recipients (and even allogeneic). Therefore, whenever possible AML patients may receive induction chemotherapy in rooms with HEPA filter and positive air pressure.

c) Control of multi-drug resistant bacteria

Patients transferred from other centers should be put in barrier precautions until an anal swab rules out colonization by a multi-drug-resistant Gram-negative bacteria and a nasal swab rules out colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

d) Antibacterial prophylaxis

The use of quinolones (ciprofloxacin or levofloxacin) is recommended in the induction chemotherapy for AML, on the basis of randomized trials and meta-analyses [44-47]. On the other hand, a prospective study in a Brazilian center reported that quinolone prophylaxis did not reduce febrile neutropenia or Gram-negative bacteremia, but there was an increase in the isolation of quinolone-resistant organisms [48]. Therefore, the recommendation for this protocol is that each center defines its strategy of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy. However, the use of quinolones in the cycles of consolidation chemotherapy resulted in a reduction in febrile neutropenia and hospitalization[48]. Therefore, we recommend the use of quinolone prophylaxis with either ciprofloxacin (500 mg PO every 12 h) or levofloxacin (500 mg PO daily) from the last day of consolidation chemotherapy until bone marrow recovery, or the start of empiric antibiotic therapy.

e) Antifungal prophylaxis

Each center will decide which prophylaxis is more suitable for its patients. One general recommendation is the use of posaconazole (200 mg PO every 8 h) OR fluconazole (400 mg daily PO or IV) from the first day of induction chemotherapy until neutrophil recovery or until the time at which another antifungal agent is considered because of suspicion or diagnosis of IFD.

f) Antiviral prophylaxis

In patients with a prior history of infection due to HSV, we recommend the use of aciclovir (60 mg/m² 6/6 h IV) from day 1 of induction until bone marrow recovery.

g) Monitoring of infections during the induction period

We recommend that clinicians follow the institutional standards for the definition of febrile neutropenia. When fever occurs, blood cultures must be obtained (from peripheral vein and catheter lumens). Additional blood cultures must be obtained in the event of persistent or recurrent fever, or if there is any change in the patient's clinical course.

h) Empiric antibiotic therapy

Empiric antibiotic therapy must be started immediately upon the occurrence of fever and neutropenia (after obtaining blood for cultures). The choice of the empiric antibiotic regimen is at the discretion of each center. However, some recommendations should be followed: a) give a beta-lactam with activity against *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime, cefepime, piperacillin-tazobactam, imipenem or meropenem); b) the empiric use of aminoglycoside is not recommended; c) the empiric use of an anti-Gram-positive agent (vancomycin, teicoplanin) is not recommended, provided that the patient is receiving an agent other than ceftazidime as empiric antibiotic (no coverage of streptococci viridans).

Modifications in the empiric antibiotic regimen should follow local protocols. Some general recommendations are: a) the median time to defervescence is 4 days for patients without documentation of infection, and 5-6 days for those with bacteremia. Therefore, early changes in the empiric antibiotic regimen are not recommended on the basis of persistent fever only, provided that the general clinical conditions have not changed; b) the empiric addition of an anti-Gram-positive (vancomycin or teicoplanin) is not recommended on the basis of persistent fever only; c) the same rule applies for the addition of an aminoglycoside (Amikacin) or change in the beta-lactam agent (e.g. 4th generation cephalosporin to carbapenem).

Coverage for Gram-positive organisms should be considered in cases of suspected catheter-related infection, skin or soft tissue, pneumonia, or hemodynamic instability.

i) Antifungal therapy

We recommend that clinicians follow institutional standards regarding antifungal strategy: empiric (start of antifungal triggered by persistent or recurrent fever without apparent cause after 4-7 days of empiric antibiotic therapy) or a diagnostic-driven (preemptive) approach, in which an antifungal agent is started after diagnostic tests on the basis of serial serum galactomannan (3x/week) and chest and sinus CT. In the preemptive approach, an antifungal agent is not started if the patient has repeatedly negative galactomannan tests and negative CT.

We strongly discourage the use of deoxycholate amphotericin B in patients with AML receiving induction chemotherapy because of the high risk of severe renal toxicity. Alternatives are an echinocandin, voriconazole or a lipid formulation of amphotericin B. If the patient was receiving posaconazole prophylaxis, the only alternative for empiric therapy is a lipid formulation of amphotericin B.

12.4.5 *Discharge:*

The patient must have achieved marrow engraftment, be afebrile at least for 48 hours, with good caloric intake. The patient must be referred for regular outpatient follow-up.

13. Follow-up treatment

Patients should undergo outpatient follow-up post treatment with the following frequency:

Every 3 months for 2 years and subsequently every 6 months. During the first two years of follow-up, bone marrow aspirates will be collected for assessment of minimal residual disease by molecular biology and immunophenotyping in the frequency referred to above.

At each visit, the patient must be clinically evaluated and undergo the tests as outlined in the table in Appendix 22.5.

Patients who undergo autologous SCT as consolidation must receive specific care post-transplant according to criteria of each service.

14. Adverse event reporting

14.1 Purpose:

The collection and reporting of adverse event data, required in any clinical study, are made to ensure the safety of patients registered as well as those who will be included in future studies with similar agents. Adverse events must be reported routinely on scheduled dates during a study. Additionally, certain adverse events must be reported urgently for more aggressive monitoring of patient safety. The following sections provide information about urgent reports.

14.2 Determination of reporting need:

The need for urgent adverse event reporting includes the following considerations: 1) use of a commercial or investigational agent by the patient, 2) the characteristics of the adverse event including severity, relationship to the treatment protocol and previous episodes of adverse events, 3) study phase and 4) whether there was need for hospitalization or lengthier hospitalization associated with the event.

14.3 Requirements for issuing Warnings for Treatment Protocols containing only commercial agents:

The urgent alert for adverse events attributable to commercial agents (daunorubicin, ara-C, cyclophosphamide, and busulfan) is required as specified in Table IV.

Table IV. Warning requirements for protocols containing only commercial agents.

Toxicity Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Expected ^a	Urgent warning of Adverse Event NOT necessary	Urgent warning of Adverse Event NOT necessary	Urgent warning of Adverse Event NOT necessary	Attribute: Possible, Probable, or Definitive. Urgent warning of Adverse Event necessary ^c	Attribute: Possible, Probable, or Definitive. Urgent warning of Adverse Event necessary ^c
Unexpected ^d	Urgent warning of Adverse Event NOT necessary	Urgent warning of Adverse Event NOT necessary	Urgent warning of Adverse Event NOT necessary	Attribute: Possible, Probable, or Definitive. Urgent warning of Adverse Event necessary ^c	Attribute: Possible, Probable, or Definitive. Urgent warning of Adverse Event necessary ^c

a. A list of specific adverse events can be found in section 15. Additional information concerning adverse events can be obtained in the Appendixes and in Physician's Desk Reference ®.

c. Grade 4 myelotoxicity is not necessary to be reported for myelosuppressive agents in the dose used.

d. Include deaths within 30 days from the last treatment dose, regardless of the assigned cause.

14.4 Report of Secondary Myelodysplastic Syndrome or other secondary malignancies:

All cases of myelodysplastic syndrome or other neoplasias must be reported within 30 days from the diagnosis, regardless of the relation to the treatment protocol. Once the data regarding survival and remission are no longer required by the protocol, only the secondary neoplasias credited to the treatment protocol must be reported. This does not apply to recurrence or metastatic disease. A copy of the pathology report must be sent, if available.

15. Formulation and availability of medications

15.1 Daunorubicin

- Other designations: Daunomycin, Rubidomycin, Daunoblastin.
- Classification: Anthracycline antibiotic.
- Mechanism of Action: The anthracyclines bind to the DNA molecule. Consequently, they interfere with nucleic acids synthesis (DNA and RNA).
- Stability and storage: Intact ampoules may be stored at room temperature and protected from direct sunlight. The reconstituted solutions are stable for 48 hours if refrigerated, and for 24 hours at room temperature, if protected from sunlight.

- Preparation: Each ampoule of 20mg must be reconstituted in 4ml of distilled water to achieve a solution with final concentration of 5mg/mL and further diluted with 100 mL of 0.9% saline solution. It must be protected from sunlight.
- Administration: It must be infused in a freshly placed intravenous line and administered within 15 to 60 minutes.
- Incompatibilities: Heparin sodium. Dexamethasone (in the same solution)
- Side Effects:
 - Hematologic: Myelosuppression (leukopenia with a nadir between one and two weeks)
 - Dermatologic: Rash, alopecia, chemical thrombophlebitis or local necrosis if there is extravasation.
 - Gastrointestinal: Nausea and vomiting, usually one hour after the infusion and lasting several hours, diarrhea and stomatitis.
 - Cardiovascular: Arrhythmias usually transient; congestive cardiomyopathy, upper cumulative dose of 500 to 600mg/m² is recommended due to cumulative toxicity.
 - Renal: reddish coloration of urine (but not hematuria).
 - Other: fever, transient elevations in serum bilirubin, TGO and alkaline phosphatase.

15.2 Cytarabine:

- Other Names: Cytab, Citarax, Darbin, Serotabir, cytosine arabinoside.
- Rating: Antimetabolite.
- Mechanism of Action: It is converted into cytarabine triphosphate (Ara-CTP), a competitive inhibitor of DNA polymerase. The drug is also incorporated into DNA and cellular RNA. It is active in S phase cells, and is considered cell cycle stage-specific.
- Stability and storage: The powder is stored at room temperature. After reconstitution, the cytarabine is stable for up to 7 days at room temperature and 15 days refrigerated. Solutions with a slight cloudiness must be discarded.
- Preparation: For intravenous use, one ampoule of 100 mg is prepared with 5 ml bacteriostatic water to obtain a concentration of 20mg/ml. The 500 mg ampoule must be diluted in 10ml of bacteriostatic water, producing a solution with final concentration of 50mg/ml. The ampoules of 1 and 2g must be diluted in 10 and 20 ml of bacteriostatic water (respectively) for a final solution of 100mg/ml. For subcutaneous use, the powder is prepared with distilled water for a final concentration of 50-100mg/ml. For intrathecal use, the dilution must be done with saline or Ringer's solution without preservatives.

- Administration: Continuous endovenous, subcutaneous or intravenous infusion in bolus. There is no absorption in the gastrointestinal tract.

- Incompatibilities: Possible interaction with fluorouracil.

- Compatibilities: Cytarabine (0.25 mg/ml), daunorubicin (0.03 mg/ml) are stable in 0.45 NaCl solution and 5% glucose for 72 hours at room temperature. Cytarabine is also compatible with sodium chloride, potassium chloride, calcium, and magnesium sulfate.

- Side Effects:

Hematologic: Leukopenia, thrombocytopenia, anemia. Nadir occurs within 5 to 7 days with recovery in 2 to 3 weeks.

Dermatologic: Rash, alopecia.

Gastrointestinal: Nausea, vomiting, diarrhea, dysphagia, mucositis, anorexia.

Hepatic: Transient elevations of enzymes.

Renal: Urinary retention.

Others: Flu-like syndrome, fever. Severe hyperuricemia may occur in patients with leukemia and hyperleukocytosis.

After intrathecal administration, the most common effects are nausea, vomiting, fever and headache, usually self-limited. Meningism, paraesthesia, paraplegia, seizures, and necrotizing encephalopathy have been reported.

16. Statistical considerations:

16.1 Study Design:

This is a registry study. Patients will be enrolled and followed prospectively to assess outcomes after consolidation treatment of either intermediate dose cytarabine (Chemotherapy arm) or autologous stem cell transplantation (ASCT arm). The study will be observational since the choice of the consolidation treatment will be left to each center. There is no accrual limit. However, when the total number of patients with low or intermediate risk who achieve CR or CRi and receive consolidation treatment as proposed in the protocol reaches 500 and the last patient is followed for a further 2 years, the data will be analyzed and the result will be reported to the International Consortium of Acute Leukemias (ICAL).

The primary analysis will be an intent-to-treat analysis, including all enrolled subjects according to the assigned consolidation treatment, irrespective of treatment actually received. The secondary analysis will be a as-treated analysis, including all subjects who actually received the assigned consolidation treatment.

16.2 Primary Endpoint:

The primary endpoint of the clinical study is 2-year disease-free survival (DFS) rate for patients aged 18-60, diagnosed with low or intermediate risk de novo AML according to European LeukemiaNet Proposal [9] who achieve complete remission (CR or CRi) after induction therapy and receive the consolidation treatment proposed in the study. Disease-free survival is defined as time from documented CR to relapse or death from any cause, whichever occurs first. Patients last known to be alive at the time of an analysis will be censored.

16.3 Accrual:

Based on our projection from participating countries, we anticipate that about 200 patients with all levels of risk status will be enrolled per year. Of these 200, we anticipate that approximately 65% of patients (~130 patients) will achieve CR/CRi. Of these 130, approximately 78% of patients will have either low or intermediate risk according to European LeukemiaNet [9]. Further accounting for an attrition rate of 30% due to donor availability, refusal of receiving the proposed consolidation treatment, loss-to-follow up after achieving CR/CRi, or early relapse or death we anticipate that approximately 91 eligible patients will be accrued per year for the primary endpoint and thus the accrual for the initial data analysis will be complete in approximately 5.5 years.

16.4 Sample Size and Power Calculations:

The primary analysis will compare estimated two-year DFS probabilities between two consolidation treatment arms using the Kaplan-Meier method. Although this is not a randomized study, the study is powered to test a difference in DFS between two consolidation arms. Based on the results from a prospective, randomized phase III study of evaluating ASCT versus consolidation chemotherapy [50], the 2-year DFS was approximately 47% in the ASCT arm and 34% in the chemotherapy arm. If we expect similar 2-year DFS rates between two consolidation arms, the required sample size to achieve 80% power will be 476 patients if the proportion allocation is 0.5 (i.e., equal numbers of patients in each arm), but 497 if the proportion allocated to ASCT is 60%, and 494 if the proportion allocated to ASCT is 40%. Since the baseline characteristics might not be balanced between two arms, we further inflate the sample size by a 10% and thus the accrual goal for the primary endpoint will be 547. This sample size calculation is based on two-sample binomial distribution with a continuity correction at the 2-sided significance level of 0.05.

In general, a portion of AML patients is cured after the treatment and thus a cure-rate model is applied for sample size calculation. However, since the curves shown in the pphase III study [50] are non-proportional hazards and since the data analysis will be performed when the last patient is followed for a minimum of 2 years and thus the 2-year DFS probabilities reduce to simple binomial proportions, we approximate the power calculation using a two-sample Chi-square test of binomial proportions.

16.5 Interim Analysis:

The study will be monitored using standard procedures and processes by the International Consortium of Acute Leukemia (ICAL) Committee. Interim analysis for efficacy will occur annually starting at 33% information time. The interim results will be reported to the ICAL Committee annually. However, these interim inspections will not have an effect in terms of stopping accrual to the study and terminate the study early in favor of alternative (superiority) or null hypothesis (futility). Since this is a registry trial, with at least 547 patients accrued to the consolidation arms, the ICAL would be interested in learning the magnitude of the DFS and relapse differences between two consolidation arms as well as the safety profiles.

16.6 Analysis Plan:

The primary analysis will be an intent-to-treat analysis, including all enrolled subjects according to the assigned consolidation treatment, irrespective of treatment actually received. Secondary analysis using as-treated principle will also be performed. Comparison of disease-free survival between consolidation treatments will be conducted using the stratified log-rank test, stratified by risk classification.

A non-randomized study is vulnerable to differential assignment of low or intermediate risk patients to one or the other treatment arm. Potential sources of heterogeneity include: degrees of compliance, differences in baseline characteristics, unequal proportions of low and intermediate risk groups, and different level of experience of each center (center-to-center variation). To address these concerns, the ICAL protocol committee will monitor compliance rate throughout the study and the final analysis will adjust for baseline characteristics, risk classification, as well as center. If necessary, propensity score adjusted analysis and/or matched-pair analysis will be performed.

The general analysis plan is as follows. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) will be calculated using the Kaplan-Meier method. OS is defined as the time from study enrollment to death from any cause. Patients who are alive or lost to follow-up will be censored

at the time last seen alive. DFS is defined as the time of documented CR to disease relapse or death from any cause, whichever occurs first. The stratified log-rank test will be used for comparisons of Kaplan-Meier curves. Cumulative incidence curves for non-relapse mortality (NRM) and relapse with or without death will be constructed reflecting time to relapse and time to NRM, respectively, as competing risks. Time to relapse and time to NRM will be measured from the documented date of CR or CRi. The difference between cumulative incidence curves in the presence of a competing risk will be tested with the Gray method [50]. Potential prognostic factors for OS, DFS, relapse, and NRM will be examined in the proportional hazards model as well as in the competing risks regression model [51, 52]. The proportional hazards assumption for each variable of interest will be tested, and interaction terms will be examined. The linearity assumption for continuous variables will be examined using a restricted cubic spline estimate of the relationship between the continuous variable and log relative hazard [53], and the cutoff points of these variables were determined by the change of the log relative hazards.

17. Study Monitoring

This study will be monitored by the Steering Committee of ICAL (*SC-ICAL*). This committee will meet twice a year and at each meeting, all the monitored studies will be reviewed with regard to safety and progress toward completion. When appropriate, *SC-ICAL* will also review the results of evolution. Copies of toxicity reports will be included in study reports. These reports will be available for researchers. Prior to the completion of the study, any disclosure of results will depend on the *SC-ICAL* approval. Any recommendation of *SC-ICAL* for changes in this study will be sent to local researchers in an addendum to the Protocol. A complete copy of the *SC-ICAL* regulation can be obtained with the center coordinator.

18. Ethics

18.1 Independent Committees or Review Institutional Committees:

The study protocol as well as any amendment that is not administrative will be approved by local ethics committees.

18.2 Ethics management of the study:

The study will be managed according to ethical principles of the Declaration of Helsinki (South African Modification 1996) and the guidelines of ICH-GCP from January 17, 1997.

18.3 Consent and patient information:

The informed consent of patients is required before the admission on the study. The procedure and risks will be explained to the patient.

19. Patients Registration

Patients will be registered through records and follow-up forms filled and stored through REDCap system (<http://redcap.fmrp.usp.br/>).

20. Storage of samples for study

Bone marrow samples at various stages of treatment will be stored, preserved in Trizol and/or cell pellet in liquid nitrogen at the National Reference Laboratories.

21. Appendixes

21.1 ECOG performance status:

0 Able to perform normal activities without restrictions (asymptomatic)

1	Difficulty in developing more complicated activities, but able to perform light activities (housework or not manual labor)
2	Remains ambulatory; capable of taking care of him/herself, but unable to carry out any other activity; remains out of bed for more than 50% of the time (s)he is awake (out of bed > 50% of the time)
3	Able of taking care of himself/herself, confined to bed more than 50% of the time (s)he is awake (outside the bed <50% of the time)
4	Totally bedridden, unable to care for himself/herself (restricted to bed)

21.2 Informed Consent:

FREE AND INFORMED CONSENT FORM

Project: “ICAML2015: Feasibility Study of the Use of Intermediate Doses of Cytarabine Associated with Autologous Hematopoietic Stem Cells as Consolidation Treatment of Young Adults with Low or Intermediate-risk *de Novo* Acute Myeloid Leukemia”.

INVESTIGATORS:

You have been diagnosed with Acute Myeloid Leukemia (AML). It is a severe blood and bone marrow disease that can cause death if not treated. Although there has been a significant improvement in outcomes with treatment, further improvement is needed, and for this reason it is necessary that further research be performed in this disease. The General Hospital of the Medical School of Ribeirão Preto through its hematologists’ team, is taking part in a study that aims to improve the treatment of your disease. There are two forms of treatment for Acute Myeloid Leukemia: chemotherapy and chemotherapy followed by stem cell transplant (SCT). The SCT can be performed with the patient's own stem cells (autologous) or from a compatible donor's marrow of the donor bank or any close relative (allogeneic). Whether the stem cells come from the patient or from another donor will depend on tests performed to evaluate your disease.

This study aims to test the success of treating AML with chemotherapy along with autologous SCT in hospitals in developing countries such as Brazil. We believe this form of treatment presents fewer complications, leading to shorter hospitalizations and consequently lower costs. The choice for the suitable treatment will be made by your physician.

To evaluate the response to treatment the physician usually performs several blood and bone marrow tests. Even if you do not take part in this study, these exams will be necessary to evaluate how the disease is reacting. If you agree to take part, further tests might be made only in samples already collected. That is, new marrow punctures will not be necessary.

The proposed treatment is based on chemotherapy cycles named:

Induction of Remission – is the first and second cycles which destroys as many leukemia cells as possible.

Consolidation - initiates after the second cycle recovery. Depending on the tests performed at diagnosis, the type of transplant and the presence or absence of donor, up to three of these cycles might be programmed.

SCT – it consists of a chemotherapy cycle and then infusing stem cells from a donor.

There is no treatment for acute leukemia without risks. The treatment we suggest is based on the best known available therapy for Acute Myeloid Leukemia, adapting what is available in Brazil to the treatments performed in other countries. The medical team that assists the hospital ensures prompt assistance and availability for management of any complications.

Consequently, our research team, listed above, would like to invite you to take part in this study. You are not required to participate, and if you decide not to take part, you may still continue your follow-up in this Hospital as usual, without impairment of your treatment. You may also choose to be treated elsewhere, or even to refuse any treatment. If you decide to participate in this treatment you may withdraw at any time without endangering your treatment at the hospital.

The research team also requests that bone marrow and blood samples from previous exams might be stored for further research. We will keep your identity in secret, and this will be done at no cost to you. If the material is used in another research project, a new authorization will be requested. The material will be stored in the Laboratory of Hematology of the General Hospital of the Medical School. Any information obtained from research performed with this material will be shared with you. If you prefer, you may choose to participate in the study and refuse to authorize the storage of your biological material. If you agree, this material will be under the responsibility of the following researchers:

1-

2-

They can be contacted in the Laboratory of Hematology, through the phone number () _____ - _____, in weekdays in business hours.

All data obtained in this research will be kept confidential and its use must be approved only for medical-scientific purposes.

If you decide to participate in this study after reading this form, please fill out the information below and then sign the form.

I, _____, ID _____, undersigned, received the above information, and I am aware of my rights and agree to give some of the material collected to follow-up my disease, for the research above as well as to receive chemotherapy and autologous SCT as part of treatment for my disease.

_____, _____, _____, 20____

Patient's signature: _____

Investigator Signature: _____

I also agree that part of my blood and bone marrow samples are stored by freezing under the responsibility of the team above.

Patient's signature: _____

Investigator Signature: _____

21.3 Common Toxicity Criteria – NIH:

TOXICITY	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Hematologic (adult)					
Hemoglobin g/100ml	≥ 11.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
Leucocytes 1000/mm ³	4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Granulocytes 1000/mm ³	2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Platelets 1000/mm ³	100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Bleeding	none	petechiae	Slight blood loss	Significant blood loss	Weakness from blood loss
Gastrointestinal					
Bilirubin	≤ 1.25 x N	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
SGOT/SGPT	≤ 1.25 x N	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Alkaline Phosphatase	≤ 1.25 x N	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
ORAL	none	local irritation/ erythema	erythema, stomatitis; can eat solid food	stomatitis; necessity of liquid diet	Impossibility of feeding
Nausea / vomiting	none	nausea	transitory vomiting	vomiting that requires therapy	untreatable vomiting
Diarrhea	none	transient < 2 days	tolerable, ≥ 2 days	requires therapy	dehydration
Kidney-Bladder					
Serum urea	≤ 1.25 x N	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Serum creatinine	≤ 1.25 x N	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Proteinuria	none	1+ < 0.3 g/dl	2 - 3 + 0.3 - 1.0 g/dl	4 + > 1.0 g/dl	nephrotic syndrome
Hematuria	none	microscopic	macroscopic	macroscopic + clots	obstructive uropathy
Pulmonary	none	mild symptoms	effort dyspnea	dyspnea at rest	necessity of absolute rest in bed
Fever induced by drug	none	fever < 38° C	fever 38 - 40° C	fever > 40° C	fever with hypotension

Allergic	none	edema	bronchospasm without necessity of parenteral therapy	Bronchospasm with necessity of parenteral therapy	Anaphylaxis
Cutaneous	none	erythema	dry desquamation, blistering, itching	moist desquamation, soreness	exfoliative dermatitis, necrosis requiring surgery
Hair	none	minimum hair loss	moderate alopecia	complete alopecia, however reversible	non-reversible alopecia
Infection (specify the site)	none	mild infection	moderate infection	severe infection	severe infection with hypotension
Cardiac					
Rhythm	none	asymptomatic sinus tachycardia >110 bpm / rest	unifocal ventricular extrasystoles, atrial arrhythmia	Multifocal ventricular extrasystoles	ventricular tachycardia
Function	none	asymptomatic, however with abnormal signals	transient symptomatic dysfunction, therapy not necessary	symptomatic dysfunction responsive to therapy	symptomatic dysfunction refractory to therapy
Pericarditis	none	asymptomatic stroke	symptomatic, not necessary to drain	cardiac tamponade, necessary drainage	cardiac tamponade, surgical intervention necessary

21.4 Follow-up patients table:

	Pre-induction	Induction	After Induction	After Induction 2	After Consolidation 1	Pre-SCT	After SCT /consolidation 2	Follow up
Medical history/ Physical examination	X	Diary	X		X	X	X	*
ECOG score	X					X		
Height/Weight	X					X		
Serology	X					X		
Pregnancy test	X							
Complete blood count	X	3 times in a week	X	X	X	X	X	*
Biochemistry	X	3times in a week	X	X	X	X	X	
Bone marrow aspirate	X		X ²	X ²	X ²	X	X ²	+
Cytogenetic study	X							
Molecular study	X		X ²	X ²	X ²	X ¹	X ²	+
Immunophenotyping	X		X ²	X ²	X ²	X ¹	X ²	+
Echocardiogram/RV	X					X		

* Evaluation every 3 months for 2 years and then every 6 months.

+ Evaluation every 3 months for 2 years and then by clinical discretion.

1 Evaluation of bone marrow and autologous stem cell harvest product. Repeat bone marrow aspirate, molecular and cytogenetic study if the last assessment was done for more than 30 days.

2 Evaluation of bone marrow aspirate, molecular and cytogenetic study in D28 ± 5 days.

RV: radionuclide ventriculography

22. References:

1. Burnett, A., M. Wetzler, and B. Lowenberg, *Therapeutic advances in acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2011. **29**(5): p. 487-94.
2. Lowenberg, B., J.R. Downing, and A. Burnett, *Acute myeloid leukemia*. N Engl J Med, 1999. **341**(14): p. 1051-62.
3. Lowenberg, B., *Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia*. Blood, 2013. **121**(1): p. 26-8.
4. Lowenberg, B., et al., *Cytarabine dose for acute myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 1027-36.
5. Mrozek, K., et al., *Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4515-23.
6. Buchner, T., et al., *Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup*. J Clin Oncol, 2012. **30**(29): p. 3604-10.
7. Pfirrmann, M., et al., *Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(2): p. 207-14.
8. Grimwade, D., *The changing paradigm of prognostic factors in acute myeloid leukaemia*. Best Pract Res Clin Haematol, 2012. **25**(4): p. 419-25.
9. Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2010. **115**(3): p. 453-74.
10. Rollig, C., et al., *Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system*. J Clin Oncol, 2011. **29**(20): p. 2758-65.
11. Burnett, A.K., et al., *The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial*. Br J Haematol, 2002. **118**(2): p. 385-400.
12. Koreth, J., et al., *Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials*. JAMA, 2009. **301**(22): p. 2349-61.
13. Majhail, N.S., et al., *High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second CR*. Bone Marrow Transplant, 2011. **46**(3): p. 385-92.
14. Nakasone, H., et al., *Autologous stem cell transplantation with PCR-negative graft would be associated with a favorable outcome in core-binding factor acute myeloid leukemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(11): p. 1262-9.
15. Breems, D.A., et al., *Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in the treatment of adult patients under 60 years with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective randomized Dutch-Belgian Haemato-Oncology Co-operative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) trial*. Br J Haematol, 2005. **128**(1): p. 59-65.
16. Wang, J., et al., *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials*. Acta Haematol, 2010. **124**(2): p. 61-71.
17. Nucci, M., et al., *Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil*. Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(8): p. 745-751.

18. Levi, I., et al., *Meta-analysis of autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission*. *Leuk Res*, 2004. **28**(6): p. 605-12.
19. Zittoun, R.A., et al., *Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(4): p. 217-23.
20. Keating, A., et al., *Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research*. *Haematologica*, 2013. **98**(2): p. 185-92.
21. Capra, M., et al., *Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul, Brazil*. *Leuk Lymphoma*, 2007. **48**(12): p. 2381-6.
22. Chan, L.L., et al., *Treating childhood acute myeloid leukaemia with the AML-BFM-83 protocol: experience in a developing country*. *Br J Haematol*, 2004. **126**(6): p. 799-805.
23. Eid, K.A., et al., *The availability of full match sibling donors and feasibility of allogeneic bone marrow transplantation in Brazil*. *Braz J Med Biol Res*, 2003. **36**(3): p. 315-21.
24. Giebel, S., et al., *Association of Human Development Index with rates and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia*. *Blood*, 2010. **116**(1): p. 122-8.
25. Howard, S.C., et al., *Protocol-based treatment for children with cancer in low income countries in Latin America: a report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)--part II*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **48**(4): p. 486-90.
26. Sandes, A.F., et al., *Improving the outcomes of elderly patients with acute myeloid leukemia in a Brazilian University Hospital*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011. **66**(8): p. 1335-40.
27. Xu, X.J., et al., *Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia in a developing country: experience from a children's hospital in China*. *Leuk Lymphoma*, 2010. **51**(12): p. 2262-9.
28. Rowe, J.M., *Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: p. 396-405.
29. Fagundes, E.M., et al., *De novo acute myeloid leukemia in adults younger than 60 years of age: socioeconomic aspects and treatment results in a Brazilian university center*. *Leuk Lymphoma*, 2006. **47**(8): p. 1557-64.
30. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. *Blood*, 2009. **114**(5): p. 937-51.
31. Scholl, C., D.G. Gilliland, and S. Frohling, *Deregulation of signaling pathways in acute myeloid leukemia*. *Semin Oncol*, 2008. **35**(4): p. 336-45.
32. Sternberg, D.W. and D.G. Gilliland, *The role of signal transducer and activator of transcription factors in leukemogenesis*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(2): p. 361-71.
33. Lin, H.K., S. Bergmann, and P.P. Pandolfi, *Deregulated TGF-beta signaling in leukemogenesis*. *Oncogene*, 2005. **24**(37): p. 5693-700.
34. Moe-Behrens, G.H. and P.P. Pandolfi, *Targeting aberrant transcriptional repression in acute myeloid leukemia*. *Rev Clin Exp Hematol*, 2003. **7**(2): p. 139-59.
35. Kosmider, O. and F. Moreau-Gachelin, *From mice to human: the "two-hit model" of leukemogenesis*. *Cell Cycle*, 2006. **5**(6): p. 569-70.
36. Faderl, S. and H.M. Kantarjian, *CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA*, in *Hematology: Basic Principles and Practice*, R. Hoffman, et al., Editors. 2013, Elsevier Inc.: Canada. p. 863-881.

37. Grimwade, D. and K. Mrozek, *Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia*. Hematol Oncol Clin North Am, 2011. **25**(6): p. 1135-61, vii.
38. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2013*. CA Cancer J Clin, 2013. **63**(1): p. 11-30.
39. Ohtake, S., et al., *Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study*. Blood, 2011. **117**(8): p. 2358-65.
40. Teuffel, O., et al., *Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis*. Br J Haematol, 2013. **161**(2): p. 192-203.
41. Burnett, A.K., *New induction and postinduction strategies in acute myeloid leukemia*. Curr Opin Hematol, 2012. **19**(2): p. 76-81.
42. Rego, E.M. and R.H. Jacomo, *Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in latin america*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2011. **3**(1): p. e2011049.
43. Rego, E.M., et al., *Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL*. Blood, 2013. **121**(11): p. 1935-43.
44. Bucaneve, G., et al., *Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia*. N Engl J Med, 2005. **353**(10): p. 977-87.
45. Gafter-Gvili, A., et al., *Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. CD004386.
46. Robenshtok, E., et al., *Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol, 2007. **25**(34): p. 5471-89.
47. Gafter-Gvili, A., et al., *Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients*. Ann Intern Med, 2005. **142**(12 Pt 1): p. 979-95.
48. Garnica, M., et al., *Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance*. BMC Infect Dis, 2013. **13**(1): p. 356.